

# DOKTORI ÉRTEKEZÉS

Diasztereomer- és enantiomerkeverékek előállítása és elválasztása

Kozma Dávid

Budapest, 2005.

DOKTORI ÉRTÉKZÉS



Budapest, 2002



## Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom néhai dr. Ács Máriának, aki elindított kutatói pályámon és felkeltette érdeklődésemet az enantiomerek titkai iránt; Dr. Fogassy Elemérnek, aki a kezdetektől fogva figyelemmel kísérte, segítette munkámat.

Köszönettel tartozom Dr. Pokol Györgynek és az általa vezetett termoanalitikai kutatócsoportnak: dr. Keszthelyiné Marthi Katalinnak, dr. Tomor Klárának, dr. Novák Csabának, dr. Sztatisz Janisznak, dr. Madarász Jánosnak méréseikért és tanácsaikért.

Dr. Böcskei Zsoltnak, Dr. Simon Kálmánnak és dr. Kovári Zoltánnak az egykristály-röntgendiffrakciós mérésekért. Dr. Juvancz Zoltánnak a GC mérésekért. Dr. Simándi Bélának a szuperkritikus extrakciós munkáért.

A következő külföldi kollégáknak az egyes részmunkákban folytatott konzultációkért: Sine Larsen (*University of Copenhagen*), Daniel W. Armstrong (*University of Missouri-Rolla*), Ivan Bernal (*University of Houston*), Andre Collet (*Ecole Normale Supérieure de Lyon*), Gerald Coquerel (*Université de Rouen*), Kazahuki Saigo (*University of Tokio*), Alle Bruggink (*University of Nijmegen*).

Köszönettel tartozom Dr. Nógrádi Mihálynak, Dr. Faigl Ferencnek és dr. Kassai Csabának a dolgozat összeállításához nyújtott tanácsaikért.

Köszönet illeti Dr. Keglevich György vezette BME Szerves Kémiai Technológia Tanszék teljes kollektíváját, doktoránsaimat és hallgatóimat.

A kutatásaimat a Varga József Alapítvány, az Alapítvány a Magyar Felsőoktatásért és Kutatásért (Magyary ösztöndíj) és az MTA (Bolyai ösztöndíj) támogatta ösztöndíj biztosításával. Anyagi illetve anyagi jellegű támogatást nyújtott az OTKA, OMFB, Soros Alapítvány, Chinoi Rt., Richter Rt., Egis Rt. és Chong Kun Dang Co.

## TARTALOMJEGYZÉK

<b>BEVEZETÉS</b> .....	<b>5</b>
<b>1 RESZOLVÁLÓÁGENS KIVÁLASZTÁSA</b> .....	<b>7</b>
1.1 A rezolválóagens kiválasztása hasonlóság alapján <sup>S1</sup> .....	7
1.2 A rezolválóagens kiválasztása statisztikai alapon <sup>S1</sup> .....	14
1.3 A rezolválóagens kiválasztása desztillációs előkísérletekkel <sup>S31</sup> .....	17
1.4 Kváziracemát képződés <sup>S7,S14</sup> .....	18
<b>2 A DIASZTEREOMER SÓKÉPZÉSES RESZOLVÁLÁSI FOLYAMATOK MECHANIZMUSÁNAK VIZSGÁLATA</b> .....	<b>21</b>
2.1 Mandulasav rezolválása cinkoninnal <sup>S13</sup> .....	22
2.2 A mandulasav rezolválása 2-benzilamino-1-butanollal <sup>S24</sup> .....	25
2.3 Az <i>N</i> -metamfetamin rezolválása borkősavval <sup>S17</sup> .....	28
2.4 Az $\alpha$ -fenil-etilamin rezolválása borkősavval <sup>S25</sup> .....	30
2.5 Az almasav rezolválása ( <i>R</i> )- $\alpha$ -fenil-etilaminnal <sup>S16</sup> .....	33
2.6 A diasztereomer sóképzéses rezolválások szupramolekuláris jellege .....	37
<b>3 ÚJ RESZOLVÁLÁSI MÓDSZEREK</b> .....	<b>39</b>
3.1 Reszolválás két egymással nem elegyedő oldószer fázisban <sup>S21,S23</sup> .....	39
3.1.1 Két egymással nem elegyedő oldószer párban végrehajtott, kristályosodással együtt járó rezolválás <sup>S22</sup> .....	39
3.1.2 Oldásközvetítő jelenlétében végrehajtott kétfázisú rezolválás <sup>S23</sup> .....	41
3.2 Reszolválás desztillációval <sup>S31</sup> .....	41
<b>4 KOMPLEXKÉPZÉSES RESZOLVÁLÁSOK</b> <sup>S2</sup> .....	<b>47</b>
4.1 Komplexképzéses rezolválás <i>O,O'</i> -dibenzoil-borkősavval <sup>S11,S27</sup> .....	47
4.1.1 A komplexképződés feltételei, molekul szerkezeti összefüggések .....	50
4.2 <i>Cisz-transz</i> izomerek elválasztása <i>O,O'</i> -dibenzoil-borkősavas komplexképzéssel <sup>S30</sup> 51	
4.3 Alternatív módszerek a komplexképzéses rezolválásra .....	52
4.3.1 „One-pot” rezolválás szilárdfázisú reakciót követő szublimációval <sup>S39</sup> .....	52
4.3.2 Komplexképzéses rezolválás olvadékban <sup>S37,S42</sup> .....	54
4.3.3 Reszolválás komplexképzést követő szuperkritikus extrakcióval <sup>S15,S43</sup> .....	56



<b>4.4</b>	<b><i>O,O'</i>-dibenzoil-borkősav-alkohol komplexek egykristály-röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálata<sup>S38</sup></b>	<b>58</b>
<b>4.5</b>	<b><i>O,O'</i>-dibenzoil-borkősav-alkohol komplexek termikus vizsgálata<sup>S26,S28,S33</sup></b>	<b>65</b>
<b>4.6</b>	<b>Komplexbizsés reszolválás <i>O,O'</i>-di-<i>p</i>-toluoil-borkősavval<sup>S36</sup></b>	<b>66</b>
<b>5</b>	<b>ENANTIOMERTISZTÍTÁS KIRÁLIS SEGÉDANYAG NÉLKÜL<sup>S20</sup></b>	<b>68</b>
<b>5.1</b>	<b>Enantiomerkeverékek dúsítása a racemát és az enantiomerek sűrűségkülönbsége alapján<sup>S6,S40</sup></b>	<b>69</b>
<b>5.2</b>	<b>Enantiomertisztítás részleges sóképzést követő desztillációval<sup>S9,S29,S32</sup></b>	<b>71</b>
<b>5.3</b>	<b>Enantiomertisztítási módszerek összehasonlítása az <i>N</i>-metamfetamin példáján<sup>S34</sup></b>	<b>74</b>
<b>6</b>	<b>ENANTIOMEREK VIZSGÁLATA</b>	<b>77</b>
<b>6.1</b>	<b>Az <math>\alpha</math>-fenil-etilamin akirális dikarbonsavakkal képzett sóinak vizsgálata</b>	<b>77</b>
6.1.1	Az $\alpha$ -fenil-etilamin oxálsavas semleges sója <sup>S5</sup>	78
6.1.2	Az $\alpha$ -fenil-etilamin savanyú sóinak vizsgálata <sup>S3,S4,S18</sup>	80
<b>6.2</b>	<b>Konglomerátum- illetve molekulavegyület-képződés az <i>N</i>-alkil-pipekolinsav-xilididek körében<sup>S19</sup></b>	<b>82</b>
<b>6.3</b>	<b>Eutektikus pont meghatározása IR felvételek segítségével</b>	<b>83</b>
	<b>ÖSSZEFOGLALÁS</b>	<b>87</b>
	<b>IRODALOMJEGYZÉK</b>	<b>90</b>

## Bevezetés

A diasztereomer sóképzéses resolválás az optikai izomerek tiszta formában való előállításának klasszikus módszere. Pasteur<sup>1,2</sup> másfél évszázaddal ezelőtt hajtotta végre az első ilyen jellegű resolválást, azóta mintegy tízezer racemát elválasztását oldották meg ily módon<sup>3,51</sup>. Annak ellenére, hogy a királis vegyületek iránt egyre növekvő igény számos alternatív módszer (aszimmetrikus szintézis, biológiai és kromatográfiás resolválások) fejlődését és elterjedését is elősegítette, mind a mai napig és várhatóan még hosszú ideig ez a legelterjedtebben alkalmazott módszer, különösen ipari méretű alkalmazások esetén.

Az elv igen egyszerű: kovalens kötésnél gyengébb kölcsönhatásokon alapuló kémiai reakció, mely során a megegyező fizikai tulajdonságokkal rendelkező enantiomereket egy királis resolválóagens segítségével alakítanak át diasztereomerekké, amelyek fizikai tulajdonságai már eltérőek, és így elválaszthatóak. Az egyszerű elvek ellenére a resolválás tényleges lefolyásáról, valódi hajtóerőiről rendkívül keveset tudunk, új resolválási folyamatokat még napjainkban is zömmel próba-szerencse alapon dolgoznak ki.

A területen dolgozó minden kutatót foglalkoztat resolválás alapjainak megértése, melytől végső soron a folyamat tervezhetőségét váránk el.

Immáron több mint húsz éve dolgozom a BME Szerves Kémiai Technológia Tanszékének resolválással foglalkozó, Dr. Fogassy Elemér egyetemi tanár vezette, kutató csoportjánál. Jelen dolgozatban a kandidátusi fokozat megszerzését követő tíz év eredményeit foglalom össze.

Kutatásainkat egyszerre több irányba is folytattuk, mely így felölelte a resolválással kapcsolatos alapvető kérdések jelentős részét:

- Hogyan lehet a resolválóágenst leghatékonyabban kiválasztani?
- Milyen szerkezeti jellemzői vannak a hatékony resolválóágensnek?
- Milyen mechanizmussal játszódik le a resolválási folyamat?
- Milyen mechanizmussal játszódik le a királis adalék nélküli enantiomer dúsítás?
- Milyen más fázisválasztástól várhatunk el hatékony resolválást vagy királis adalék nélküli enantiomer dúsítást a hagyományosnak tekinthető frakcionált kristályosításon kívül?

A különböző részterületek vizsgálata, számos általános, egybevágó eredményt hozott. Minden eredmény abba az irányba mutat, hogy mind a diasztereomer sóképzéses resolválás, mind a királis adalék nélküli enantiomer elválasztás szupramolekuláris modellel (nagyobb



asszociátumok feltételezésével) írható le, mindkét folyamat változatos összetételű és szerkezetű királis asszociátumok képződésével értelmezhető.

A dolgozat némileg rendhagyó szerkesztésű. Nem készült hozzá külön irodalmi rész. Ennek az az oka, hogy a dolgozat szerves részét képező -mellékelt- „CRC Handbook of Optical Resolution via Diastereomeric Salt Formation” kézikönyvünkben<sup>S1</sup> részletes összefoglalását adjuk a vonatkozó irodalomnak. Jelen dolgozatban ezért csak az egyes témákhoz szorosan kapcsolódó irodalom kerül -az adott helyen- ismertetésre. Hiányzik a dolgozattól a hagyományos kísérleti rész is. Ezt azért hagytam el, miután a dolgozat szerves részét képezi -mellékelve- a közlemények fénymásolata, mely tartalmazza a tárgyalt összes kísérlet részletes leírását.

### **Gyakran használt rövidítések, jelölések a dolgozatban**

A resolválások eredményének értékelésére az  $S$  paramétert<sup>4</sup> használjuk, mely a termelés ( $T$ ) és az enantiomertisztaság ( $ee$ ) szorzata.  $S = 1$  felel meg egy tökéletes resolválásnak.

$$S = \frac{T(\%) \times ee(\%)}{10000}$$

A termelést mindig az egyik tiszta diasztereomer sóra vonatkoztatjuk, tehát molekvivalens mennyiségű resolválóágenssel végrehajtott resolválás esetén, a teljes anyagmennyiség  $T = 200\%$ .

Enantiomertisztaságot ( $ee$ ) használunk a dolgozatban, akkor is amennyiben az enantiomerek tisztasága polarometriás úton (optikai tisztaság) került meghatározásra, mivel a vizsgált esetekben a két érték gyakorlatilag egybeesik.

A következő gyakran használt vegyületek megnevezésére a dolgozatban rendszerint a zárójelben feltüntetett rövidítést használom: ( $R,R$ )-borkősav (**BS**),  $O,O'$ -dibenzoil-( $R,R$ )-borkősav (**DBBS**),  $O,O'$ -*di-p*-toluolil-( $R,R$ )-borkősav (**DPTBS**), almasav (**AS**), *N*-metamfetamin (**MA**),  $\alpha$ -fenil-etilamin (**FEA**). A borkősav és származékai esetén a megjelölés mindig az ( $R,R$ )-konfigurációjú (természetes) borkősavra illetve származékaira vonatkozik, hacsak nem jelöltem másképpen.



# 1 Reszolválóagens kiválasztása

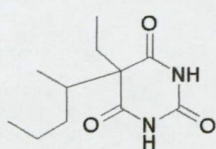
A megfelelő részolválóagens és az oldószer kiválasztása a részolvas legfontosabb kérdése.<sup>5</sup> A részolválóagens kiválasztása, mint korábbi munkáinkban bemutattuk<sup>SR45,SR50,SR56</sup> történhet a diasztereomer sók fiziko-kémiai tulajdonságainak vizsgálatával, a terner vagy biner fázisdiagramok meghatározásával, mely pontos oldhatóságméréseket vagy termoanalitikai vizsgálatokat igényel. A fiziko-kémiai paraméterek kimérése nemcsak munkaigényes, de sokszor a részolvasal megbízott kémikus is szívesebben végez preparatív kísérleteket, mint műszeres méréseket, ezért a részolválóagens kiválasztása a hagyományos próba-szerencse alapon történik legtöbbször, kisméretű preparatív kísérletekkel.

## 1.1 A részolválóagens kiválasztása hasonlóság alapján<sup>S1</sup>

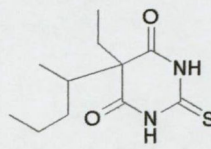
Vizsgáltuk, hogy a rendszerint véletlenszerű sorrendben kiválasztott potenciális részolválóagensek sorrendjének racionális megválasztásával lehetséges-e az előkísérletek számának csökkentése.

Annak feltételezésével, hogy két szerkezetileg hasonló racemát ugyanazzal a részolválóagenssel, ugyanabban az oldószerben részolválható, az új részolvas kidolgozásához szükséges próbareszolvasok számát kedvező esetben csökkenthetjük. Ehhez a megközelítéshez célszerű áttekinteni a hasonló szerkezetű vegyületek részolvasi eljárásait és az első próbareszolvas során a legnagyobb mértékben hasonló szerkezetű racemát részolvasására kidolgozott leghatékonyabb részolvas körülményeit alkalmazni. Amennyiben kristályos diasztereomer keletkezik, de alacsony az enantiomer elválasztás hatékonysága, akkor érdemes a részolválóagens változatlanul hagyása mellett az oldószer változtatásával tovább folytatni a próbareszolvasokat. Amennyiben nem megy a részolvas és az oldószer lepárlása után olajos maradékot kapunk vissza, a hasonlósági sorrendben második részolvas körülményeit (részolválóagens, oldószer) alkalmazzuk és így tovább.

Kulcsfontosságú kérdés ezen megközelítés során, hogy mit nevezhetünk hasonló vegyületnek, és mit nem. A következőkben egy irodalmi áttekintést adunk erre vonatkozólag.



1-1

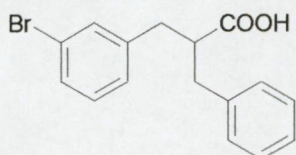


1-2

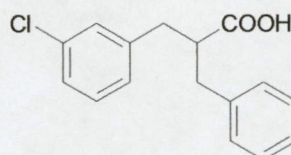
Amikor felmerült **1-1** bázis részolvasásának problémája, **1-2** bázis részolvasa<sup>6</sup> már ismert volt, a szerzők egyszerűen csak a **1-2** részolvasására kidolgozott körülményeket



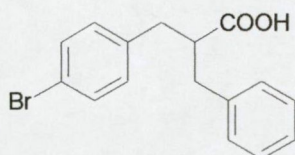
alkalmazták és sikeres reszolválást értek el.<sup>7</sup> A kivált diasztereomer só átkristályosítással történő tovább tisztításánál kismértékben eltértek az eredeti recepturától és metanol-éter helyett metanol-etilacetát oldószerkeveréket alkalmaztak.



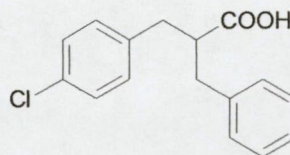
1-3



1-4



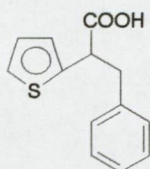
1-5



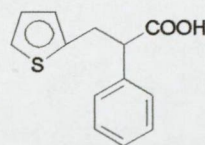
1-6

Az **1-3**, **1-4**, **1-5** és **1-6** savak, melyek a halogén atom minőségében és helyzetében térnek el, teljesen azonos körülmények között voltak reszolválhatóak kininnel etanolban.<sup>8</sup>

Az **1-7** és **1-8** savak között az eltérés némileg számottevőbb, azonban mindkettő reszolválható amfetaminnal vizes alkoholban.<sup>9</sup>

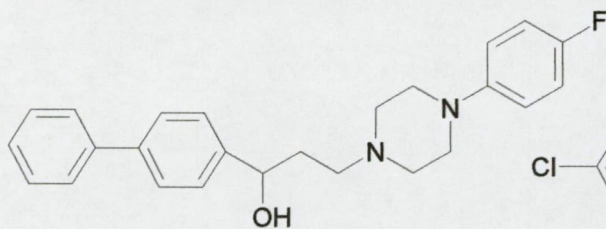


1-7

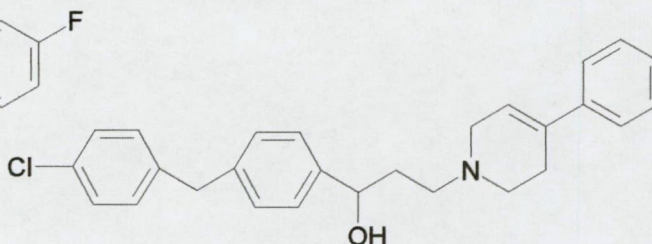


1-8

Az **1-9** bázis reszolválásakor a preparatív reszolválások kivitelezésére alig elegendő 0,5 g -nyi racemát állt a szerzők rendelkezésére, de a szerkezetileg némileg hasonló **1-10**-es vegyületből jelentősebb mennyiséggel rendelkeztek. A két vegyület közötti szerkezeti hasonlóság leginkább az aszimmetriacentrum körül figyelhető meg, és feltételezhető, hogy királis molekulák esetén ez a döntő tényező.



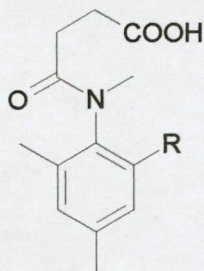
1-9



1-10



Az **1-10** vegyület reszolválására próba reszolválásokat végeztek borkósavval, dibenzoil-borkósavval, *di-p*-toluoil-borkósavval, mandulasavval, almasavval és kámfor-10-szulfonsavval, oldószerként víz, metanol, etanol és etilacetát szolgált. Azt találták, hogy **1-10** leghatékonyabban *di-p*-toluoil-borkósavval reszolválható metanolban. Ennek a reszolválásnak analógiájára **1-9**-et az első kísérletre sikerül reszolválni.<sup>10</sup> A reszolválás hatékonysága is közel azonos értéknek adódott (**1-9** :  $S = 0,77$  és **1-10** :  $S = 0,74$ ).

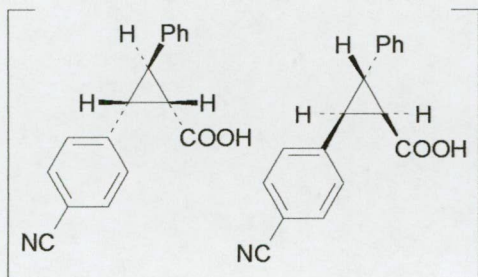


1-11

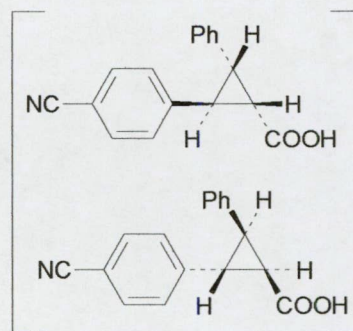
a)  $R = Cl$ b)  $R = Br$ c)  $R = I$ d)  $R = NO_2$ 

A **1-11 a-d** vegyületek az egyik *orto* pozícióban lévő szubsztituensben különböznek, a reszolválhatóság szempontjából a köztük lévő különbség elhanyagolható, mind a négy vegyület reszolválható cinkonidinnal etilacetát-metanol (9:1) oldószer elegyből.<sup>11</sup>

Más esetekben a hasonló vegyületek reszolválhatóak ugyanazzal a reszolválóágenssel, azonban a diasztereomerek oldhatósága már nem feltétlenül hasonló és ez oldószercserét tehet szükségessé.



1-12

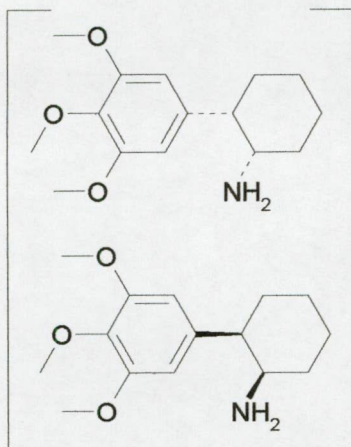


1-13

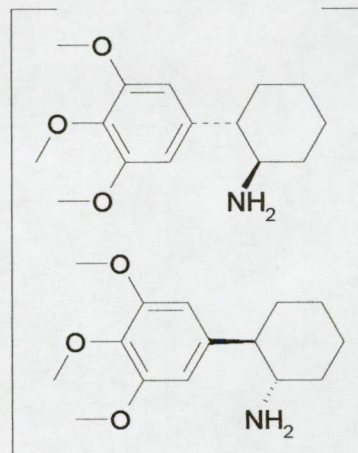
Az **1-12** és **1-13** savak mindegyike reszolválható cinkonidinnal, azonban míg a *transz* izomer reszolválása megvalósítható tiszta etilacetátban, addig a *cisz* izomert etilacetát-kloroform 1:1 arányú elegyében lehet leghatékonyabban reszolválni.<sup>12</sup>

Nem egyértelmű azonban az sem, hogy a *cisz*- és *transz* formában előforduló vegyületek minden esetben hasonló körülmények között reszolválhatóak.





1-14



1-15

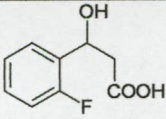
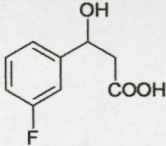
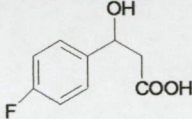
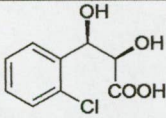
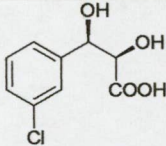
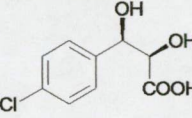
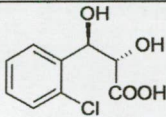
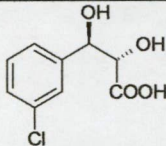
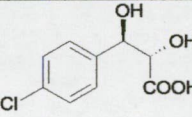
Az **1-14** és **1-15** *cisz-transz* izomerek. A *cisz*-**1-14** vegyület metanolban resolválható mandulasavval, és a kivált diasztereomer só benzol - *izo*-propanol elegyből átkristályosítva lehet tisztítani. A *transz* izomert szintén metanolban, de mandulasav helyett borkőssavval lehet resolválni.<sup>13</sup> A kivált diasztereomer só tovább tisztítására a tiszta metanol elegendő.

Az **1.1.1 táblázat** néhány szerkezetileg hasonló hidrox- és dihidrox-karbonsav resolválását foglalja össze.

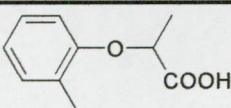
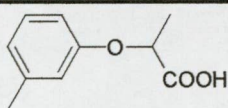
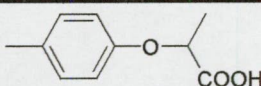
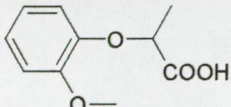
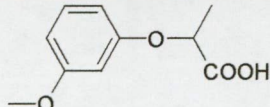
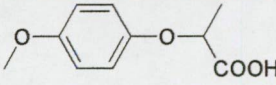
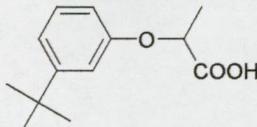
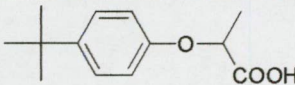
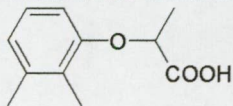
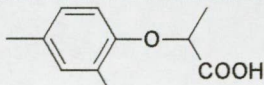
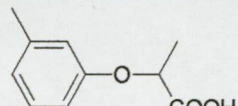
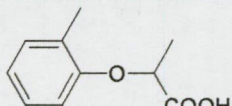
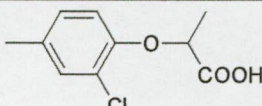
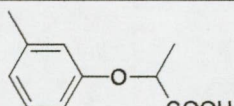
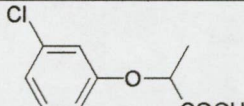
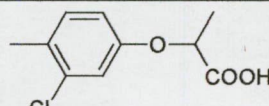
A szerkezeti különbségek és a resolválószer különbözősége ellenére is minden esetben etanolt lehetett használni oldószerként. A hidroxilcsoportok különbségét figyelembe véve három vegyületcsaládba sorolható a kilenc racemát. Az egyes vegyületcsaládok resolválására különböző resolválóágenst kell alkalmazni, azonban az *orto*- és *meta*-szubsztitúcióban különböző vegyületek teljesen hasonlóan viselkedtek, azonos resolválóágenssel resolválhatóak voltak, míg a *para*-szubsztituált vegyület mindhárom sorozaton belül csak egy másik resolválószerrel volt resolválható.<sup>14,15</sup>



**1.1.1 táblázat** *Néhány szerkezetileg hasonló karbonsav resolválása etanolban*

		
brucin	brucin	efedrin
		
<i>treo-p</i> -nitrofenil-1-amino-2-propándiol-1,3	<i>treo-p</i> -nitrofenil-1-amino-2-propándiol-1,3	dezoxi-efedrin
		
cinkonidin	cinkonidin	α-fenil-etilamin

**1.1.2 táblázat** *Fenoxi-propionsavak resolválása*

 sztrichnin, <sup>16</sup> H <sub>2</sub> O:EtOH 1:1	 cinkonin, <sup>17</sup> H <sub>2</sub> O:EtOH 4:7	 brucin, <sup>18</sup> EtOH	
 sztrichnin, <sup>19</sup> H <sub>2</sub> O:EtOH 1:1	 <i>β</i> -fenil- <i>i</i> -propilamin, <sup>19</sup> H <sub>2</sub> O:EtOH 1:1	 brucin, <sup>20</sup> H <sub>2</sub> O:EtOH 1:7	
-	 brucin, <sup>21</sup> H <sub>2</sub> O:EtOH 2:7	 sztrichnin, <sup>21</sup> H <sub>2</sub> O:EtOH 3:4	
 cinkonidin, <sup>22</sup> H <sub>2</sub> O:EtOH 4:7	 dehidroabetamin, <sup>23</sup> EtOH	 <i>β</i> -fenil- <i>i</i> -propilamin, <sup>24</sup> H <sub>2</sub> O:EtOH 1:1	 sztrichnin, <sup>25</sup> H <sub>2</sub> O:EtOH 11:7
 cinkonidin, <sup>26</sup> H <sub>2</sub> O:EtOH 10:27	 cinkonidin, <sup>27</sup> etilacetát	 efedrin, <sup>27</sup> H <sub>2</sub> O:EtOH 3:2	 brucin, <sup>28</sup> H <sub>2</sub> O:EtOH 8:13

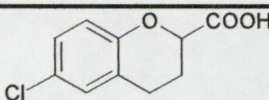
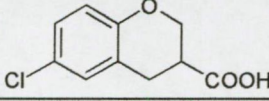
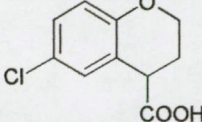


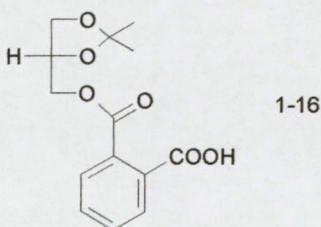
Az **1.1.2 táblázat** néhány a fenilcsoporton különbözőképpen szubsztituált fenoxi-propionsav resolválását mutatja be. A tizenhat szerkezetileg hasonló sav resolválása etanolban, vagy vizes etanolban minden esetben végrehajtható, azonban hét különböző resolválóágensre van szükség.

A *mono*-metil- és *mono*-metoxi vegyületek resolválását összehasonlítva látszik, hogy az azonos pozícióban szubsztituált vegyületek viselkedése a hasonlóbb. Az *orto*-, *meta*- és *para*-helyzet más-más resolválóágenst igényel, a resolválás kevésbé függ attól, hogy a szubsztitúció metil vagy metoxicsoporttal történt.

A **1.1.3 táblázatban** bemutatott savak egymástól csak a karboxilcsoport helyzetében különböznek, ennek ellenére resolválásuk csak különböző resolválóágensekkel és oldószerekkel lehetséges.<sup>29</sup> A karboxilcsoport különböző pozíciója lehet a magyarázata annak, hogy a resolválás során nem viselkednek hasonlóan.

**1.1.3 táblázat** Három „látszólag hasonló” sav resolválása

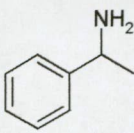
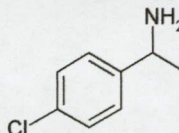
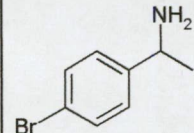
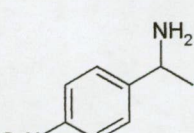
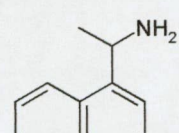
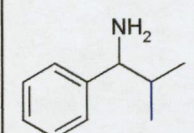
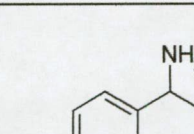
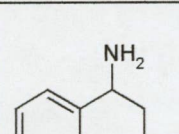
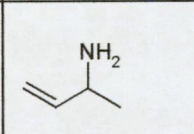
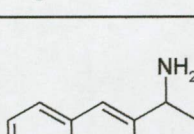
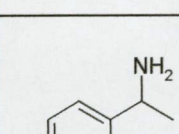
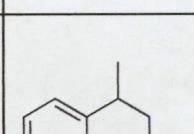
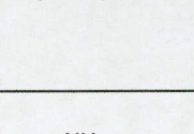
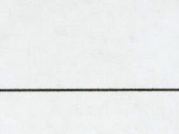
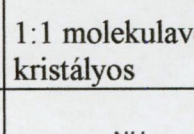
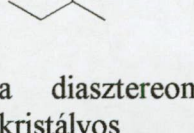
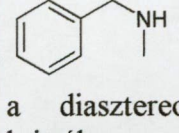
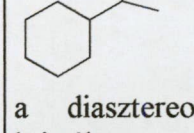
Racemát	Reszolválószer	Oldószer
	cinkonidin	etilacetát
	amfetamin	etanol-víz
	$\alpha$ -fenil-etilamin	etanol



A **1-16** sav *S*-konfigurációjú enantiomerjével, tizennyolc bázis resolválását vizsgálták metanol és *izo*-propanol oldószerekben.<sup>30,31</sup> A racemátok képletét a resolválások hatékonyságának sorrendjében mutatja be a **1.1.4 táblázat**.



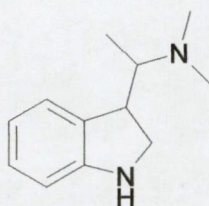
**1.1.4 táblázat** *Racém bázisok resolválása (S)-1-16-tal*

 $S = 0,82$	 $S = 0,81$	 $S = 0,70$
 $S = 0,69$	 $S = 0,67$	 $S = 0,62$
 $S = 0,62$	 $S = 0,60$	 $S = 0,53$
 $S = 0,52$	 $S = 0,50$	 $S = 0$ 1:1 molekulavegyület, kristályos
 a diasztereomer só nem kristályos	 a diasztereomer só nem kristályos	 a diasztereomer só nem kristályos
 a diasztereomer só nem kristályos	 a diasztereomer só nem kristályos	 a diasztereomer só nem kristályos

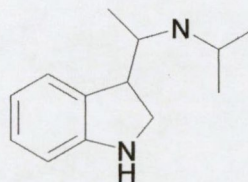
A resolválás sikere szempontjából hasonlóként viselkednek azok a vegyületek, melyeknél a kiralitás centrumhoz egy hidrogénatom, egy amino-, vagy alkil- és egy aromás gyűrű vagy egy kettőskötés kapcsolódik. A fentiek szükséges, de nem minden esetben elégséges feltételei a bázisok a resolválóagenssel szemben mutatott hasonlóságának. A resolválás érdekessége, hogy az *S*-konfigurációjú resolválóagenssel minden esetben *S*-konfigurációjú bázis válik ki.



Sokszor rendkívüli jelentős hasonlóság sem elég azonban ahhoz, hogy két racemátot azonos körülmények között tudjunk reszolválni. Például a **1-18** bázis reszolválható, míg **1-17** nem.<sup>32</sup>

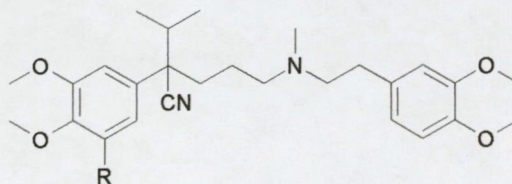


1-17



1-18

A Verapamil (**1-19**) egy *racém* formában forgalmazott szívgyógyszer. Diasztereomer sóképzéses reszolválása mindez idáig nem ismert, annak ellenére, hogy egy metoxi-csoportban különböző analógja, a Galopamil(**1-20**), dibenzoil-borkősavval jól reszolválható *izo*-propanolban.<sup>33</sup>



R= H : Verapamil (1-19)

R= OCH<sub>3</sub> : Galopamil (1-20)

A hasonlóság elvét, mint a példák mutatták, számos esetben jól alkalmazhatjuk a reszolválóagens és az oldószer kiválasztására. Alkalmazása felgyorsíthatja a kiválasztási folyamatot, mivel egy logikus sorrendet ajánl az elvégzendő kísérletekhez.

Ahhoz, hogy a hasonló szerkezetű vegyületeket könnyebben megtalálhassuk, az irodalomból kigyűjtöttük 1365 bázis és 2259 sav reszolválásának főbb adatait.<sup>S1b</sup> Az adatokat az alkalmazott reszolválóágenseknek megfelelően csoportosítottuk a racemát szerkezeti képletének megadásával, az oldószer és a hivatkozás feltüntetésével. Ez segítheti új reszolválások tervezőit a hasonló és már reszolvált vegyületek gyors megtalálásában.

## 1.2 A reszolválóagens kiválasztása statisztikai alapon<sup>S1</sup>

Sokszor a reszolválást végző személynek nincs ideje hasonlóságok után kutatni vagy esetleg hosszas keresés után sem talál megfelelő analógiát. Akkor sem kell feltétlenül a véletlenre hagyatkoznia előkísérletei során.

Az előző fejezetben is már említett [S1b] összeállítása lehetőséget teremtett egy nagy mintavételen alapuló lista összeállítására, mely megmutatja, hogy mely reszolválóágenseket milyen gyakran alkalmaztak sikerrel. Ez hatékony segítséget nyújthat a próbálkozások

sorrendjének megállapításához. Célszerű a próbálkozásokat a lista sorrendjének megfelelően végezni. Ez a sorrend gyakorlati resolválások során alakult ki, feltehetőleg nem mindig a leghatékonyabb resolválás eredményét mutatja, azonban előnye, hogy utal a resolválóágens könnyebb vagy nehezebb elérhetőségére, kezelhetőségére. Mivel az összeállításban nagyszámú régebbi resolválás is szerepel, nem tudja bemutatni a resolválóágensek használatában kialakult trendeket (például, hogy a természetes eredetű bázikus alkaloidokat, a szintetikus bázikus resolválóágensek rohamosan szorítják ki). Az 1.2.1 és 1.2.2 táblázat mutatja be a leggyakrabban alkalmazott resolválóágenseket. A táblázatokban a leggyakrabban használt oldószereket is feltüntettük, szintén előfordulási sorrendben, így az oldószer kiválasztás problémáját is megközelíthetjük statisztikai alapon.

1.2.1 táblázat Savas karakterű reszolválóágensek relatív gyakorisága

Reszolválószer	Relatív gyakoriság (%)	Leggyakrabban alkalmazott oldószerek
( <i>R,R</i> )-borkősav	34,2	96 % EtOH, H <sub>2</sub> O, MeOH
<i>O,O'</i> -dibenzoil-( <i>R,R</i> )-borkősav	16,6	96 % EtOH, MeOH, aceton
kámfor-10-szulfonsav	9,8	96 % EtOH, MeOH, aceton
<i>O,O'</i> -di- <i>p</i> -toluoil-( <i>R,R</i> )-borkősav	8,4	96 % EtOH, MeOH, aceton
( <i>S</i> )- vagy ( <i>R</i> )-Mandulasav	6,3	96 % EtOH, MeOH, i-PrOH
(1 <i>R</i> )-vagy (1 <i>S</i> )-3-brómkámfor-8-szulfonsav	3,5	H <sub>2</sub> O, 9 6% EtOH, MeOH, EtOAc
<i>N</i> -acetilleucin	1,7	H <sub>2</sub> O, MeOH-Et <sub>2</sub> O, MeOH
( <i>S</i> )- vagy ( <i>R</i> )-almasav	1,4	96 % EtOH, H <sub>2</sub> O, MeOH-Et <sub>2</sub> O
( <i>R</i> )-(+)-6.6'-dinitrobifenil-2.2'-dikarbonsav	1,0	MeOH
kámforsav	1,0	EtOH- H <sub>2</sub> O, MeOH

(Relatív előfordulás > 1% [S1b]-ben)

1.2.2 táblázat Bázikus karakterű reszolválóágensek relatív gyakorisága

Reszolválószer	Relatív gyakoriság (%)	Leggyakrabban alkalmazott oldószerek
brucin	21,3	96 % EtOH, H <sub>2</sub> O, MeOH, aceton
kinin	15,6	96 % EtOH, aceton, MeOH, H <sub>2</sub> O
( <i>S</i> )- vagy ( <i>R</i> )- $\alpha$ -fenil-etilamin	12,3	H <sub>2</sub> O, 96 % EtOH, EtOAc
cinkonidin	10,3	aceton, 96 % EtOH, EtOAc, MeOH
sztrichnin	6,4	H <sub>2</sub> O, 96 % EtOH
efedrin	5,8	96 % EtOH, EtOAc, H <sub>2</sub> O
cinkonin	4,2	96 % EtOH, H <sub>2</sub> O, MeOH
(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )- vagy (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-(4-nitrofenil-2-amino-propan-1,3-diol	2,6	H <sub>2</sub> O, 96 % EtOH, MeOH-H <sub>2</sub> O
morfin	1,7	H <sub>2</sub> O, 96 % EtOH
amfetamin	1,4	96 % EtOH, H <sub>2</sub> O
fenchilamin	0,6	H <sub>2</sub> O
( <i>L</i> )-leucinamid	0,6	96 % EtOH
1-(1-naftil)-etilamin	0,6	96 % EtOH, aceton
( <i>S</i> )- vagy ( <i>R</i> )- <i>N</i> -benzil-2-aminobutan-1-ol	0,6	EtOAc
tirozín hidrazid	0,5	MeOH

(Relatív előfordulás > 0,5 % [S1b]-ben)

A 18 leggyakrabban alkalmazott oldószert illetve oldószerkeveréket külön is összefoglaltuk a 1.2.3 táblázatban, külön bázikus és savas reszolválóágensekre is. A reszolválóágens karakterétől alig függ az alkalmazott oldószer, amennyiben egyéb analógiára nem támaszkodhatunk, akkor célszerű először 96 %-os EtOH, MeOH és víz kipróbálása mint oldószere.

**1.2.3 táblázat** *A rezolválások során alkalmazott oldószerek relatív gyakorisága*

Oldószer	Bázis (%)	Sav (%)
96 % EtOH	19,19	18,50
MeOH	14,51	10,54
H <sub>2</sub> O	13,48	15,63
aceton	8,42	7,84
EtOH-H <sub>2</sub> O	5,57	9,61
abs. EtOH	5,27	3,63
EtOAc	3,15	6,37
<i>i</i> -PrOH	2,93	0,97
MeOH - Et <sub>2</sub> O	2,34	0,35
MeOH – H <sub>2</sub> O	2,05	2,26
EtOH - Et <sub>2</sub> O	1,39	0,53
Et <sub>2</sub> O	1,10	2,26
EtOH – EtOAc	0,95	0,80
aceton – EtOH	0,66	0,31
MeOH – EtOAc	0,51	1,73
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0,29	0,29
CHCl <sub>3</sub>	0,22	0,58
dioxán	0,07	0,31
nincs megadva	5,13	6,55
egyéb	12,75	11,11

**1.3 A rezolválóagens kiválasztása desztillációs előkísérletekkel<sup>S31</sup>**

A frakcionált kristályosításon alapuló preparatív előkísérletek során a rezolválóágenst és az oldószert egyidejűleg keressük. A két paraméter együttes megtalálása komoly siker, de sokszor feltételezhető, hogy a rezolválóagens megfelelő volna, csak épp az oldószer nem az, vagy valami oknál fogva az első kristályok kiválása az adott körülmények között gátolt. Amennyiben módunk volna a megfelelő rezolválóágenst az oldószertől függetlenül keresni, az előkísérletek sikeressége biztosan javulna.

Amikor az elválasztás nem frakcionált kristályosításon, hanem desztilláción alapszik, alkalmas lehet az oldószerhatás nélkül történő rezolválóagens kiválasztására.

A racemátot félekvivalensnyi mennyiségű resolválószerrel elkeverjük és állás után a nem reagált hányadot ledesztilláljuk és meghatározzuk a desztillátum enantiomertisztaságát. Azt a resolválóágenst választjuk, amellyel a legmagasabb enantiomertisztaságú enantiomerkeveréket kapjuk. Ha nem képződik stabil só a racemát és a resolválóágens között, akkor a racemát teljes mennyisége változatlan formában desztillál át, és a következő resolválásnál újra felhasználható. Amennyiben a desztillációs kísérlettel resolválást lehet elérni, akkor megfelelő oldószer kiválasztásával frakcionált kristályosítással is.

Mivel a desztillációs resolválás fenékterméke a stabilabb diasztereomer só, ami frakcionált kristályosításos resolválások esetén az oldatból kiváló só, ezért a desztillálási fenéktermék a frakcionált kristályosításos resolválás oltókristályát is szolgáltathatja.

Az alkalmazás jelentős korlátja, hogy csak desztillálható vegyületek, legtöbbször aminok resolválásánál lehet használni. A módszer alkalmazhatóságát az *N*-metamfetamin (2-3, MA) desztillációs resolválásának példáján próbáltuk ki tizenhét potenciális resolválóágens alkalmazásával.<sup>S31</sup> A kísérletek eredményeit a 3.2.1 táblázat foglalja össze a 3.2 fejezetben.

#### 1.4 Kváziracemát képződés<sup>S7,S14</sup>

Az előzőekben bemutatott resolválóágens kiválasztási módszerek, statisztikai elemzésen és analógiák keresésén alapultak, nem volt bennük olyan elem, ami a resolválási folyamatokat vezérlő tényezőket érdemben vizsgálta volna. Sajnos ismereteink jelenlegi szintjén e tényezőkről nagyok keveset tudunk. Komoly erőfeszítések történtek e tényezők megértésére, de a két legtöbbet ígérő közelítés a diasztereomer sópárok egykristály-röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálata<sup>SR46,SR47,SR49</sup> és a molekula modellezés nem vitt lényegesen közelebb a befolyásoló tényezők megértéséhez. Mindmáig nem sikerült egységes modellt felállítani a királis felismerés folyamatának leírására.

Nagyszámú resolválás áttanulmányozása alapján megfigyelhető volt, hogy amennyiben a resolválóágens és a racemát szerkezete hasonló, illetve/vagy a resolválóágens a racemát származéka, akkor rendszerint hatékony resolválás érhető el.<sup>S7</sup>

Mivel a resolválás elején rendszerint nincs a tiszta enantiomerekből jelentős mennyiség, így új vegyületek resolválása legtöbbször nem oldható meg származékával. Annál inkább használhatóak a származék resolválóágensok ipari méretű resolválások esetében, amikor a hagyományos resolválóágensok nem bizonyulnak kellően hatékonyak, de már rendelkezünk elegendő mennyiséggel az enantiomerekből. Gyakorlati szempontból kedvező az, hogy a származék resolválóágens előállítására rendszerint felhasználható a

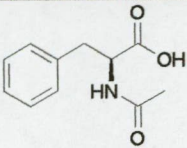
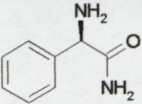
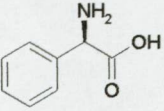
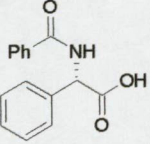
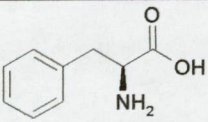
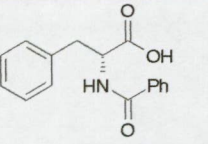
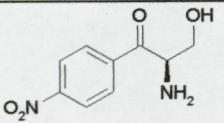
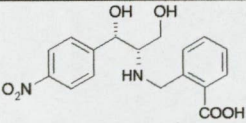
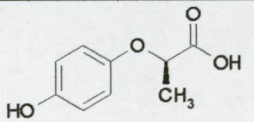
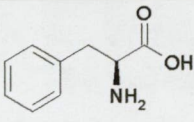
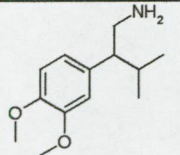
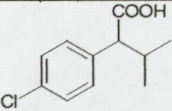
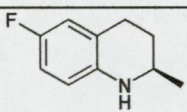
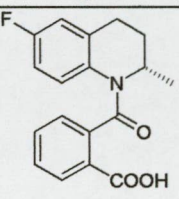
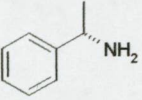
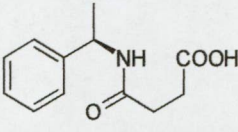
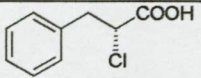
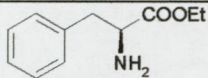


szükségtelen enantiomer. Általában a vele ellentétes abszolút konfigurációjú enantiomerrel képzett diasztereomer só válik ki a resolváláskor (éppen az, amire szükségünk van). Ez a tendencia annak köszönhető, hogy az enantiomerek körében a heterokirális elrendeződés dominál a homokirálissal szemben, mivel a két ellentétes abszolút konfigurációjú enantiomer egymást kiegészítve lényegesen kompaktabb elrendeződést, így alacsonyabb energiájú állapot elérését teszi lehetővé.<sup>34,35</sup>

Ezek alapján feltételezzük, hogy az ellentétes konfigurációjú, hasonló szerkezetű ellenionnal való kapcsolódási hajlam a diasztereomer sók körében egy heterokirális elrendeződésre való törekvés jele. Lévé, hogy a diasztereomer sókat felépítő ellenionok nem azonosak, csak hasonlóak, ezért itt „kváziracemát” jellegű elrendeződésről beszélhetünk. Néhány ilyen példát a 1.4.1 táblázat mutat be. A kváziracemát jellegű elrendeződés feltétele, hogy a racemát és a resolválóagens minél „hasznlóbb” szerkezetű legyen. A bemutatott példákbl is látható, hogy az elérhető resolválhatóság arányos a molekulák hasonlóságával. Minél nagyobb a hasonlóság, annál hatékonyabb resolválást lehet elérni.

A kváziracemát képződési hajlam felismerésével, úgy véljük, megtaláltuk a diasztereomer sóképzéses resolválások egyik vezérlő tényezőjét.

1.4.1 táblázat Néhány „kváziracemát” jellegű reszolválás

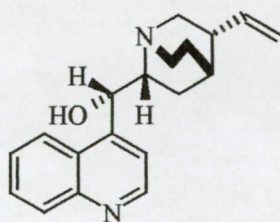
Enantiomer a kivált sóban	Reszolválószer	ee (%)	T (%)	S
 <i>S</i>	 <i>R</i>	100	86	0,86 <sup>36</sup>
 <i>R</i>	 <i>S</i>	95	90	0,86 <sup>37</sup>
 <i>S</i>	 <i>R</i>	100	80	0,80 <sup>37</sup>
 <i>R</i>	 <i>S,S</i>	81	95	0,77 <sup>38</sup>
 <i>R</i>	 <i>S</i>	48	90	0,44 <sup>37</sup>
 <i>R</i>	 <i>S</i>	86	89	0,76 <sup>39</sup>
 <i>R</i>	 <i>S</i>	28	86	0,24 <sup>40</sup>
 <i>S</i>	 <i>R</i>	72	100	0,72 <sup>41,42,SR54</sup>
 <i>R</i>	 <i>S</i>	89	74	0,66 <sup>43</sup>



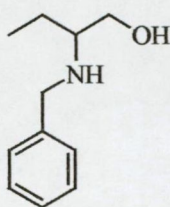
## **2 A diasztereomer sóképzéses resolválási folyamatok mechanizmusának vizsgálata**

A diasztereomer sóképzéses resolválási folyamatok megértésének igénye egyidejű az első sikeres resolválással. Megfelelő módszer hiányában azonban a molekuláris szinten végbemenő folyamatok nem voltak vizsgálhatóak. Az egykristály-röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálat elterjedésével sokan, köztük csoportunk is, megkísérelt molekula szerkezeti adatokból következtetni a resolválásokat meghatározó hajtóerőkre.<sup>44,45,46,47,48,SR49</sup> Sajnos azonban ezen próbálkozások meglepően kevés eredményt hoztak. A szerkezetvizsgálat jól reflektáló egykristályokat követel meg, ilyeneket a resolválási reakcióelegyből közvetlenül kinyerni rendszerint nem lehet, ezért a tiszta enantiomerekből előállított tiszta diasztereomer sókból (legtöbbször az eredeti resolválás oldószerétől különböző oldószerből) növesztett kristályok képezik a vizsgálatok tárgyát. Gyakran csak a stabilabb diasztereomer sóból lehet egykristályt kapni, így komplett diasztereomer sópár összehasonlítására ritkán nyílik lehetőség, de rendszerint akkor sem lehet az adatokból messzemenő következtetéseket levonni a resolválás teljes körű értelmezéséhez, ha sikerül mindkét diasztereomer só szerkezetét meghatározni. Ez végül is nem meglepő, mivel a resolválási folyamatok során a diasztereomer sók tiszta formában csak nagyon ritkán jelennek meg. A racemát két enantiomerjét egyszerre tartalmazó diasztereomer só szerkezet-meghatározása még azon ritka esetben sem igen lehetséges, ha egykristály formájában válik ki a resolválás során, mert amennyiben krisztallográfiailag egyenértékű helyen nem egy enantiomer, hanem a két enantiomer valamilyen arányú keveréke található, akkor ez egy átlag elektroneloszlási képet eredményez, ami a krisztallográfiás módszerből eredendően rendezetlenségként jelentkezik az aszimmetriacentrum körül.

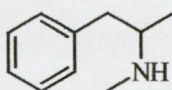
Belátva a tiszta diasztereomer sók vizsgálatától elvárható eredmények korlátait, új utat kerestünk a resolválási folyamatok mechanizmusának tanulmányozásához. Vizsgálatsorozatot indítottunk ismert resolválások során ténylegesen kivált sók tanulmányozására, röntgen-pordiffrakciós és termoanalitikai módszerek segítségével.



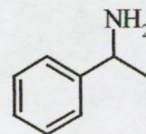
2-1  
cinkonin



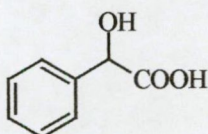
2-2  
2-benzilamino-1-butanol



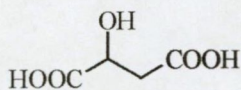
2-3  
N-metamfetamin



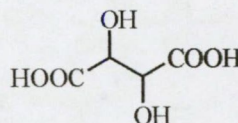
2-4  
 $\alpha$ -fenil-etilamin



2-5  
mandulasav



2-6  
almasav



2-7  
borkősav

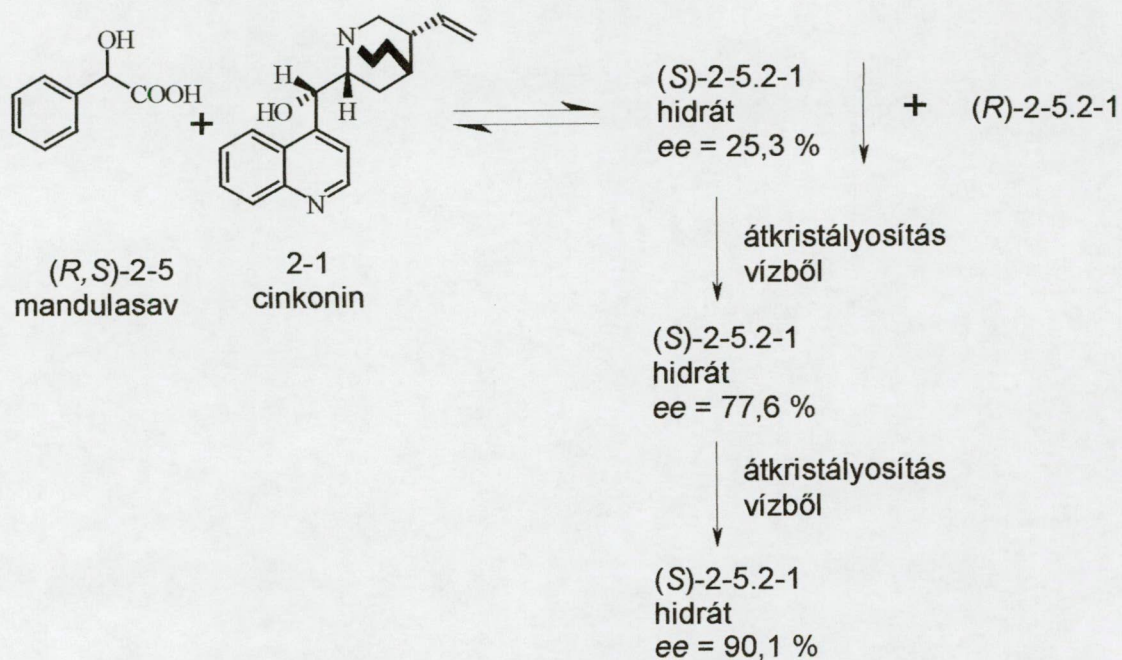
## 2.1 Mandulasav rezolválása cinkoninnal<sup>S13</sup>

Jacques és munkatársai szerint<sup>5</sup> a diasztereomer sók kristályainak viszonya határozza meg a rezolválási folyamatok lefolyását. Ez háromféle lehet: konglomerátum, szilárdoldat és molekulavegyület (racém fázis). Hatékony rezolválásra konglomerátum-képződés esetén számíthatunk, mikoris a két diasztereomer külön kristályfázist képez, és így könnyen elválasztható. Szilárdoldat képződése esetén, amikor a kristályrácsba a két diasztereomer véletlenszerűen épülhet be, alacsony hatékonyságú rezolválás várható. Nem várható enantiomer elválasztás 1:1 molekulavegyület esetén sem, amikor a két diasztereomer só egyetlen kristályfázist alkot.

A mandulasav (2-5) cinkoninnal (2-1) történő rezolválása klasszikus példa, még a XIX. században írták le először.<sup>49,50</sup> Ezen rezolválási folyamat felülvizsgálatába még doktoránsként a koppenhágai egyetemen kapcsolódtam be. Vizsgáltuk a rezolválás oldószerfüggését, valamint meghatároztuk a tiszta sók molekulaszervezetét.<sup>51,SR46,SR53</sup>

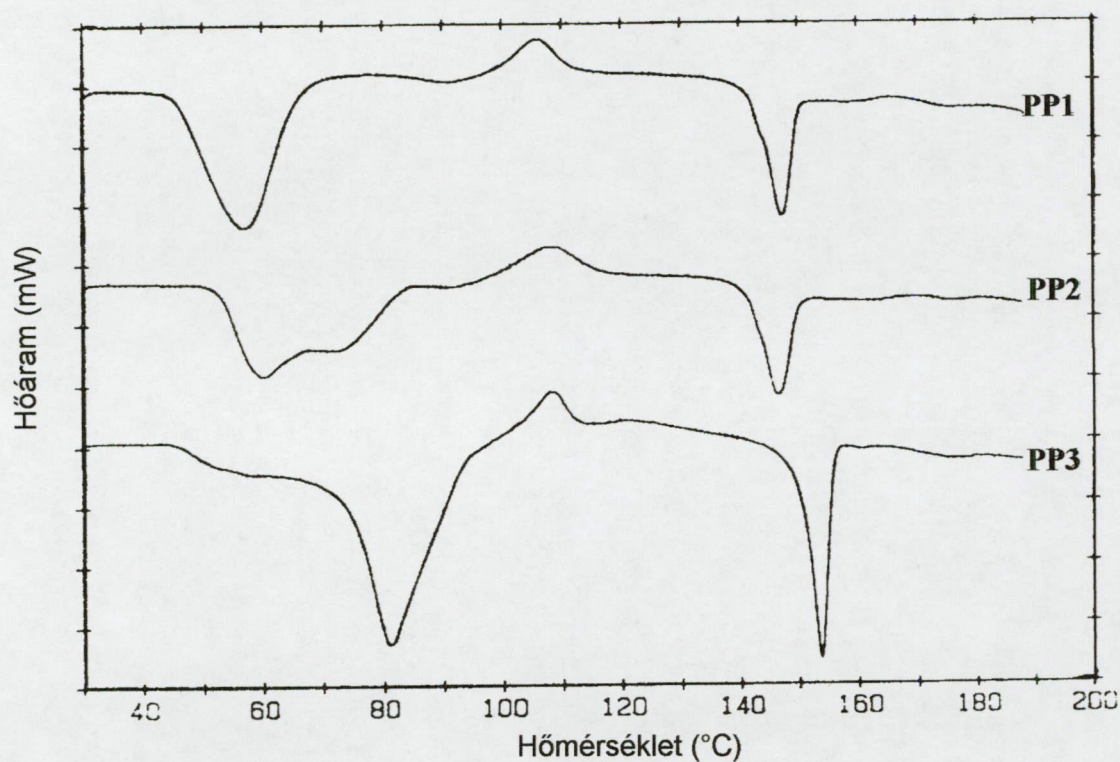
A rezolválást vízben végeztük a McKenzie által leírthoz hasonlóan<sup>50</sup> (2.1.1 ábra). Az első lépésben kiváló só (PP1) 25,3 %-os enantiomertisztaságú (*S*)-mandulasavat tartalmaz. A só első átkristályosításával az enantiomertisztaság 77,6 %-ra emelkedik (PP2), míg a második átkristályosítással 90,1 %-ot ér el (PP3).





**2.1.1 ábra** Mandulasav reszolválása cinkoninnal vízben

A termogravimetriás mérések szerint mindhárom minta tartalmaz 6,7 % kristályvizet, ami 1,75 mol víznek felel meg. A DSC görbék hasonlóak (2.1.2 ábra).



**2.1.2 ábra** A racém-mandulasav cinkoninnal történő reszolválása során kivált sók DSC görbéje



Az első endoterm csúcs a kristályvíz távozásának felel meg, amelyet egy exoterm átkristályosodás követ (105-110 °C). Az utolsó nagy endoterm csúcs a só olvadásának felel meg, jól megfigyelhető, hogy az enantiomertisztaság növekedésével nő az olvadáspont. A vízvesztésnek megfelelő csúcs maximuma 60 °C a **PP1**, míg 80 °C a **PP3** esetében, míg a **PP2** esetén mindkét csúcs megfigyelhető. A termoanalitikai vizsgálatok egyértelműen jelzik, hogy a kiváló só két különböző formájával állunk szembe. A két változat között különbség figyelhető meg a vízmegkötés erősségében, annak ellenére, hogy a megkötött víz mennyisége azonos. A két forma létét a röntgen-pordiffrakciós vizsgálatok is bizonyították (2.1.1 táblázat)

**2.1.1 táblázat** *A racém-mandulasav cinkoninnal történő resolválása során kivált sók kivált röntgen-pordiffrakciós csúcsai*

<b>PP1</b>		<b>PP2</b>		<b>PP3</b>	
d (Å)	I/I <sub>0</sub>	d (Å)	I/I <sub>0</sub>	d (Å)	I/I <sub>0</sub>
8,630	37,1	8,608	56,5	8,630	33,9
		6,511	52,2	6,511	24,2
5,580	48,1	5,680	34,8		
		5,505	69,6	5,522	100
5,340	70,4	5,372	91,3	5,340	54,8
5,246	55,5	5,246	73,9	5,246	54,8
4,874	59,3	4,887	100		
4,720	40,7	4,732	47,8		
4,270	55,5	4,280	65,2	4,270	55,0
4,191	59,2	4,191	69,6	4,181	69,4
		3,738	43,5	3,731	53,2
3,648	100	3,655	82,6		
		3,479	39,1	3,493	29,0
		3,272	43,5	3,272	32,3

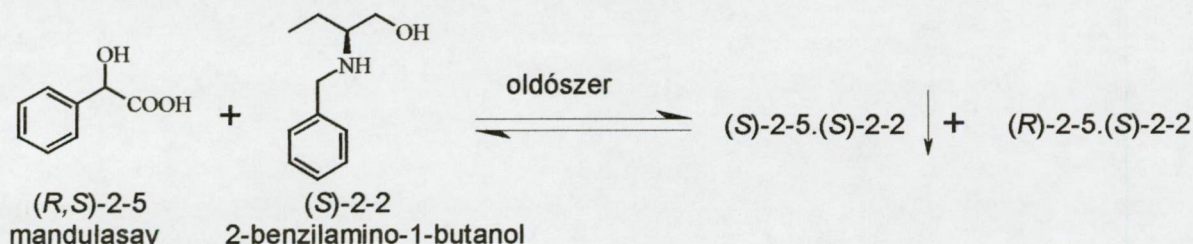
**PP1** és **PP3** diffrakciós csúcsok alapján különböző anyag, míg **PP2** mindkettőből tartalmaz csúcsokat, tehát a két forma keveréke. A **PP3** dehidratációs csúcsa már 50 °C-nál kezdődik, ami némi **PP1** jelenlétére utal. Felmerül a kérdés, hogy **PP3** nagyrészt a tiszta (S)-mandulasavas só-e, némi szennyeződéssel? Több különböző módon is megpróbáltuk előállítani az (S)-mandulasavas tiszta diasztereomer só hidrátját, hogy mint referencia anyagot használhassuk a kérdés eldöntéséhez, de meg kellett állapítsuk, hogy a tiszta diasztereomer só



semmi körülmény között nem hajlandó hidrát formájában kristályosodni. Ezek alapján azt a következtetést vontuk le, hogy a rezolválás két egymást követő lépésben két eltérő összetételű, nem 1:1 arányú hidratált molekulavegyület-képződésével megy végbe. A második magas *S*-enantiomer tartalmú molekulavegyület-képződés teszi lehetővé a hatékony rezolválást.

## 2.2 A mandulasav rezolválása 2-benzilamino-1-butanollal<sup>S24</sup>

A mandulasav egy másik rezolválóágenssel, a 2-benzilamino-1-butanollal (2-2) történő rezolválásának is vizsgáltuk a mechanizmusát (2.2.1 ábra).



### 2.2.1 ábra A mandulasav rezolválása 2-benzilamino-1-butanollal

A rezolválást vízben, etilacetátban és vízzel telített etilacetátban végeztük. A két tiszta oldószerben a rezolválás hatékonysága  $S = 0,2$ , míg a keverék oldószerben kb. háromszor hatékonyabb (2.2.1 táblázat). Termoanalitikai és röntgen-pordiffrakciós méréseknek vetettük alá nemcsak a rezolválás során kivált sókat, hanem a tiszta diasztereomer sókat is. A DSC felvételeket a 2.2.2 ábra mutatja.

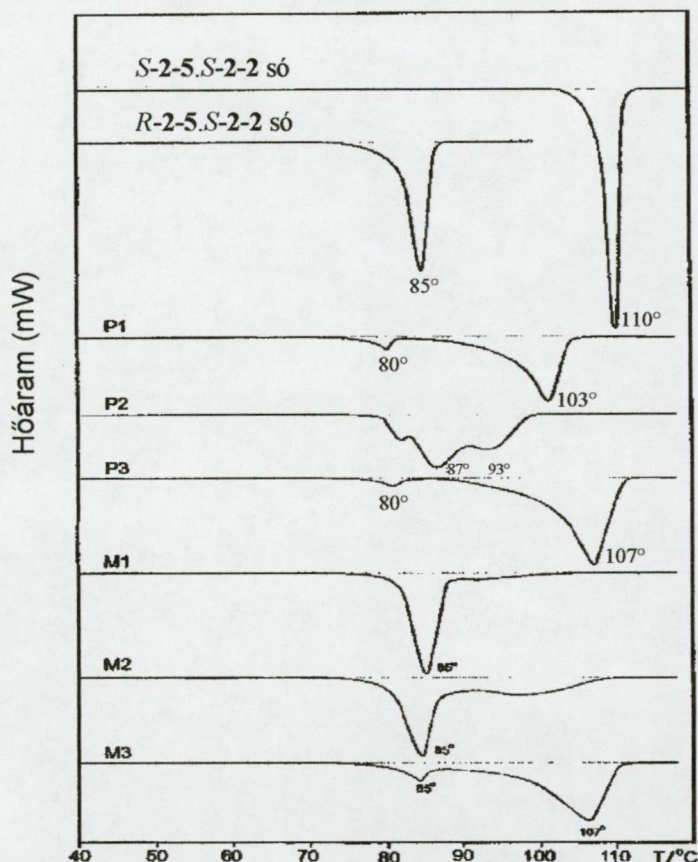
**2.2.1 táblázat** A racém- mandulasav rezolválása különböző oldószerekben 2-benzilamino-1-butanollal

Oldószer		<i>T</i> (%)	<i>ee</i> (%)	<i>S</i>
víz	P1	48	36	0,17
EtOAc	P2	133	16	0,21
vízzel telített EtOAc	P3	85	68	0,58

A tiszta- és kivált sók pordiffraktogramjai közötti jelentős hasonlóság jelzi, hogy molekulavegyület-szerű módosulat nem vált ki a rezolválás során (2.2.3 ábra). Termodinamikai egyensúlyban, amennyiben szolvatálódás nem okoz zavart, konglomerátum-képző diasztereomer sók esetén az akirális oldószer nem befolyásolhatja az elérhető rezolválhatóságot. A termogravimetriás mérések egyértelműen megmutatták, hogy egyik



kivált só sem tartalmazott kristálysolvátot, az ennek ellenére megmutatkozó nagy különbség egyértelmű jele annak, hogy a rendszer viselkedése eltér az ideálistól.



**2.2.2 ábra** A tiszta és a resolválások során kivált mandulasav 2- benzilamino-1- butanol sók DSC görbéi

Az olvadási fázisdiagramokat gyakran alkalmazzák diasztereomer sópárok jellemzésére. Az olvadási görbe számítható a két tiszta só termikus adataiból a Schröder–van Laar egyenlet segítségével.<sup>52,53</sup>

$$\ln x = \frac{\Delta H_a^f}{R} \left( \frac{1}{T_a^f} - \frac{1}{T^f} \right)$$

$x$ : a feleslegben lévő anyag móltörtje

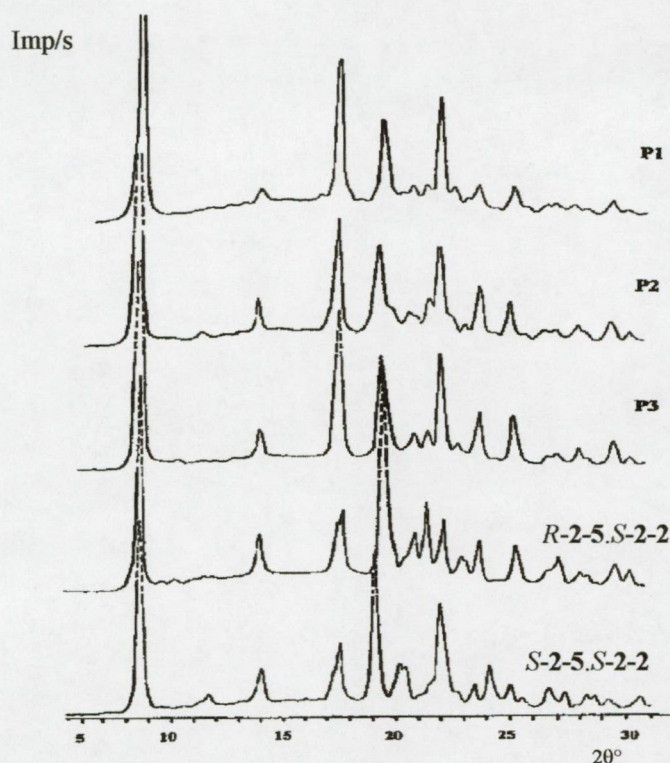
$T_a^f$ : a tiszta anyag olvadáspontja (K)

$\Delta H_a^f$ : a tiszta anyag olvadáshője (kJ/mol)

$T^f$ : az  $x$  móltörtű keverék olvadási véghőmérséklete (K)

$R$ : az egyetemes gázállandó (kJ/mol K)





**2.2.3 ábra** Mandulasav-2-benzilamino-1-butanol sók röntgen-pordiffraktogramjai

A tiszta sók adataiból számított eutektikus pont  $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ -nál van. Az első pillantásra a **P1** és **P3** sók úgy tűnnek, mint egy normál eutektikus rendszer. Azonban az eutektikumnak megfelelő csúcs  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  körül, lényegesen magasabb hőmérsékleten van, mint a számított eutektikus hőmérséklet, valamint az eutektikus görbe alatti területek aránya sincs összhangban a második csúcs alatti területtel, az eutektikumhoz a mértnél lényegesen nagyobb területnek kéne tartozni. Ez egyértelmű jele annak, hogy a diasztereomer só nem képez normális eutektikus rendszert.

Annak érdekében, hogy jobban megértsük a sók viselkedését, három különböző összetételű mechanikus keveréket is készítettünk mozsárban eldörzsölve (20:80 **M1**, 50:50 **M2**, 80:20 **M3** – (*R*)-2-5-(*S*)-2-2 : (*S*)-2-5-(*S*)-2-2). Az **M3** keverék DSC görbéje hasonló a **P3** sóhoz. Az **M2** keverék görbéje már lényegesen különbözik a hozzá hasonló összetételű **P2**-től. Az **M1** DSC görbéje pedig az öt döntő részben alkotó diasztereomer só görbéjére hasonlít, de figyelemre méltó, hogy a 20 %-ban jelenlévő másik diasztereomer só nem egy csökkent olvadáspontú eutektikus csúcsot eredményezett, hanem az alacsonyabb olvadáspontú só saját normál olvadáspontján olvadt meg. Meglepő módon tehát sem a rezolválás során kivált sók, sem a diasztereomer sók mechanikus keveréke sem viselkedett, normál konglomerátumoktól

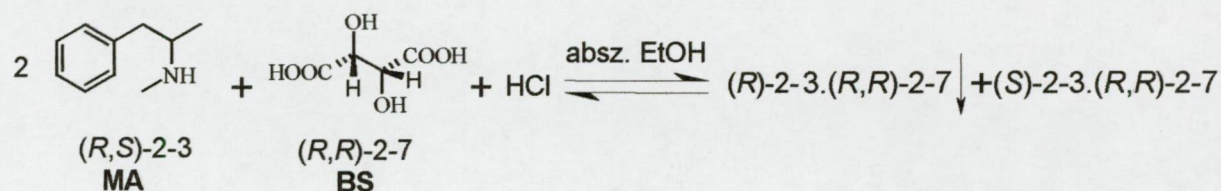


elvárhatóan, eutektikus rendszerként. A megolvasztást követő visszahűtés után egyik sókeverék sem kristályosodott ki.

Úgy tűnik, hogy a kölcsönhatás a két tiszta diasztereomer só között gátolt, a szilárd fázis úgy viselkedik, mint két teljesen különböző anyag keveréke. A rendelkezésünkre álló módszerekkel nem tudtunk közelebb kerülni ezen reszolválás folyamatának megértéséhez, de megmutattuk, hogy a diasztereomer sók eddig ismert kölcsönhatásain kívül is léteznek még további eddig részleteiben fel nem derített lehetőségek.

## 2.3 Az *N*-metamfetamin reszolválása borkósavval<sup>S17</sup>

Az *N*-metamfetamin (**2-3**, **MA**) (*R,R*)-borkósavas (**2-7**, **BS**) reszolválása szintén jól ismert folyamat, a Jumex gyártás részlépéseként a Chinoiban ipari méretben végzik. A reszolválást számos módon lehet kivitelezni, mi a félekvivalens reszolválóágenssel, félekvivalensnyi sósav jelenlétében abszolút etanolban végzett reszolválást vizsgáltuk (**2.3.1 ábra**).<sup>54,55,SR51</sup>



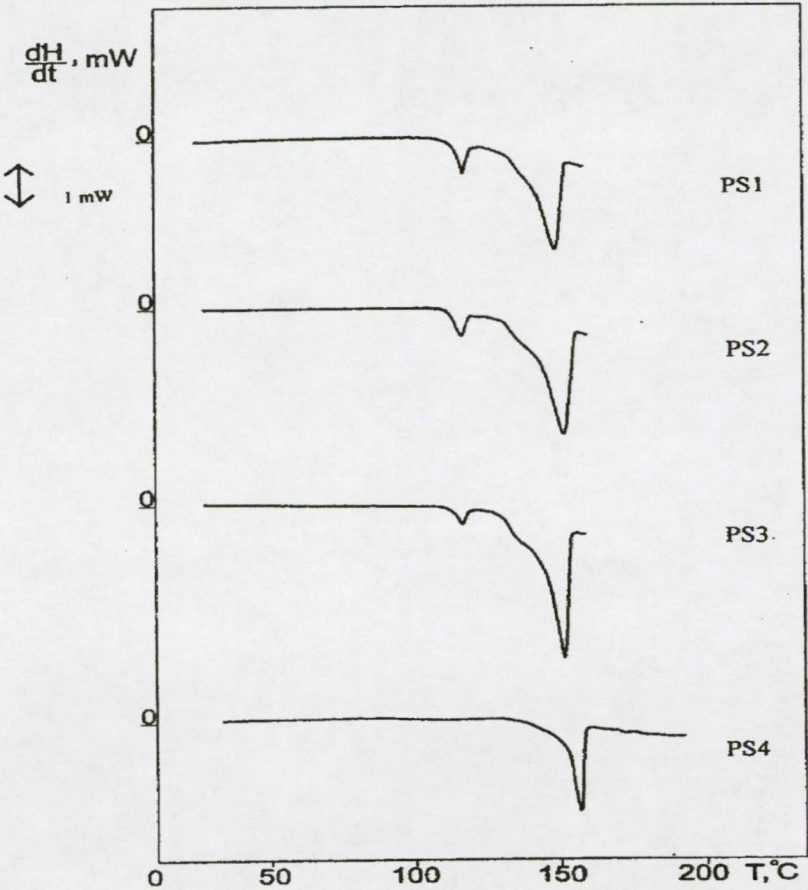
**2.3.1 ábra** Az *N*-metamfetamin reszolválása borkósavval

A reszolválás elején gyakorlatilag a tartarát teljes mennyisége kiválik, és a kivált sóban a bázis enantiomertisztasága idővel növekszik. Négy időpontnak megfelelő, négy különböző enantiomertisztaságú sót vizsgáltunk termoanalitikai módszerekkel (**2.3.1 táblázat** és **2.3.2 ábra**).

**2.3.1. táblázat** Az *N*-metamfetamin borkósavas sók termokémiai adatai

	Olvadáspont (°C)	Olvadáshő (kJ/ mol)
( <i>S</i> )-MA.BS só	114	36
( <i>R</i> )-MA.BS só	164	49
( <i>R</i> )-MA.HCl, ( <i>S</i> )-MA.HCl	173	26





**2.3.2. ábra** Az *N*-metamfetamin borkősavas reszolválása során kivált sók DSC görbéi

**2.3.2 táblázat** Az *N*-metamfetamin borkősavas reszolválásának eredményei és a kivált sók termoanalitikai adatai

Jel	Idő	ee (%)	Móltört	Számított olvadáspont (°C)	Mért olvadáspont (°C)
PS1	15 perc	25,0	0,625	149	150
PS2	90 perc	27,0	0,635	150	151
PS3	24 óra	34,0	0,67	151	153
PS4	5 nap	60,5	0,80	157	157

Az alacsonyabb enantiomertisztaságú minták DSC felvételei első ránézésre eutektikus rendszerre jellemző görbéknek tűnnek. De a görbék részletesebb vizsgálata, hasonlóan a 2-5.2-2 esetén megfigyelhet, itt is a konglomerátum esetén várttól eltérő viselkedést jelez. Az eutektikus csúcsnak tűnő csúcs olvadáspontja 118 °C, ami pedig egy normál eutektikus rendszer esetén lehetetlen, mivel az ebben a sóban nagy feleslegben lévő (*S*)-MA-at tartalmazó diasztereomer só 114 °C-os olvadáspontja alá kell essen az eutektikus pont, a

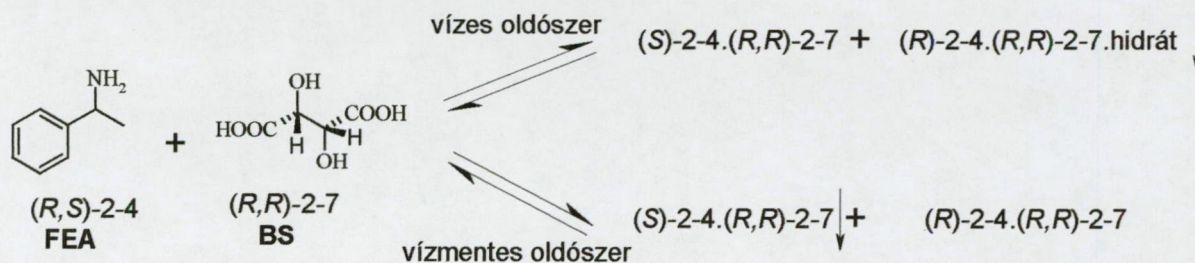


Schröder-van Laar egyenlettel végzett számítás szerint 108 °C-ra. Az eutektikumhoz tartozó csúcs területének egy alacsony enantiomertisztaságú sónál nagyobbak kéne lennie, mint a második csúcsához tartozó területnek. Miután ezek a feltételek nem teljesülnek a mért görbék esetén, teljesen egyértelmű, hogy nem egy normál konglomerátum-képző eutektikus rendszerrel van dolgunk. Az anyalúgból bepárlással nyert bázis-hidroklorid maradék DSC görbe csúcsai sem hozhatók egyértelmű összefüggésbe egy konglomerátum-képző enantiomerkeverék várható viselkedésével.

A rendelkezésünkre álló módszerekkel ez esetben sem tudtunk közelebb kerülni ezen resolválás folyamatának magyarázatához. Megfigyeltük azonban, hogy a kivált sók DSC görbéjének második csúcsához tartozó olvadáspont már jó egyezésben van a tiszta diasztereomer sók adataiból számított olvadási fázisdiagrammal. Ez alapján egy elméleti és egy gyakorlati következtetést lehet levonni. Nevezetesen, hogy a diasztereomer sók elképzelt, konglomerátum-szerű eutektikus viselkedése, bár nem feltétel nélkül igaz, de bizonyos tartományokban teljesül. A gyakorlati következtetés pedig az, hogy az ideálistól való eltérés ellenére lehetséges ezen esetben DSC mérések segítségével a resolválási folyamat előrehaladását követni.

## 2.4 Az $\alpha$ -fenil-etilamin resolválása borkósavval<sup>S25</sup>

Egy másik jól ismert bázis az  $\alpha$ -fenil-etilamin (2-IV, FEA) resolválását is vizsgáltuk BS-val. A resolválást metanolban írták le<sup>56</sup>, mi ezenkívül víz, etanol, acetonitril és metanol-acetonitril valamint metanol-víz elegyben is elvégeztük.



### 2.4.1 ábra Az $\alpha$ -fenil-etilamin resolválása borkósavval

Az eredményeket a 2.4.1 táblázat foglalja össze.



2.4.1 táblázat     A **FEA** resolválása **BS**-sel különböző oldószerekben

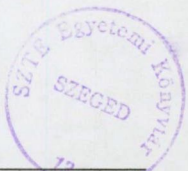
Oldószer	Jel	<i>T</i> (%)	<i>ee</i> (%)	S
metanol	<b>MP</b>	66,7	72,1	0,48
víz	<b>WP</b>	100,0	12,3	0,12
acetonitril	<b>AP</b>	175,9	4,6	0,08
etanol	<b>EP</b>	144,4	4,2	0,06
1:1 metanol-acetonitril	<b>MAP</b>	144,4	20,4	0,30
1:1 metanol-víz	<b>MWP</b>	118,5	4,4	0,05

2.4.2 táblázat     A tiszta és a resolválások során kivált **FEA-BS** sók DSC és TG mérési eredmények összefoglalása

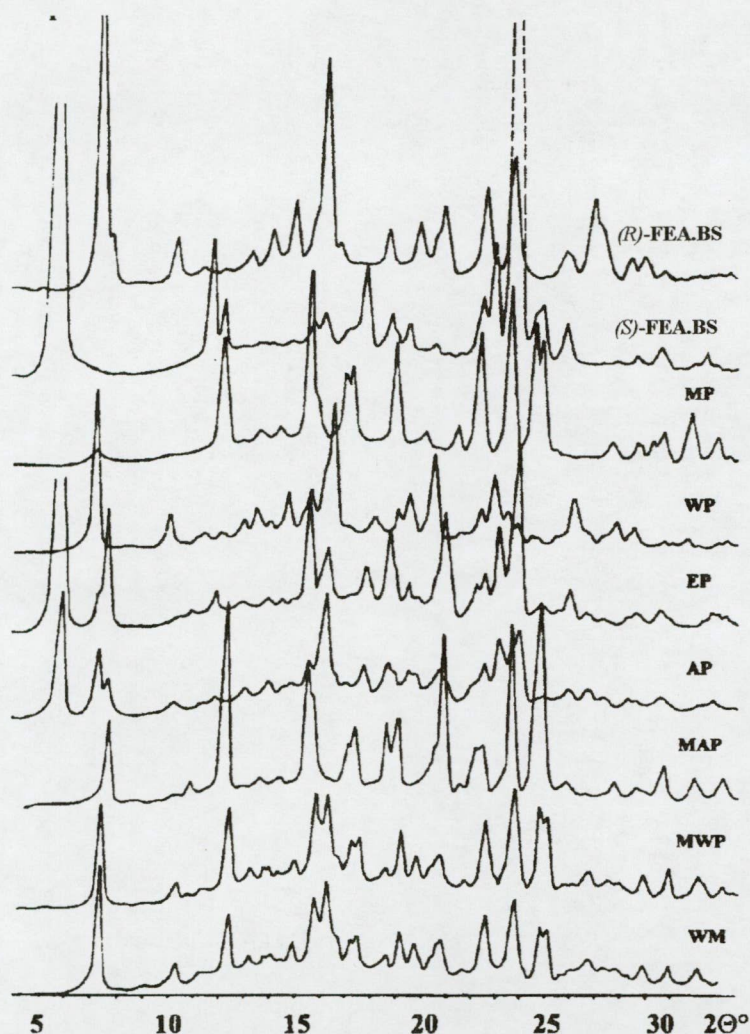
	Első DSC csúcs		Második DSC csúcs		Oladási csúcs (°C)
	(°C)	TG tömeg- veszteség (%)	(°C)	TG tömeg- veszteség (%)	
( <i>S</i> )- <b>FEA.BS</b>	-	-	-	-	188
( <i>R</i> )- <b>FEA.BS</b>	54	2,2	78	2,2	183
<b>MP</b>	38	< 0,1	67	< 0,1	184
<b>WP</b>	43	2,2	74	2,8	168
<b>EP</b>	33	0,8	60	0,6	168
<b>AP</b>	39	1,0	70	1,0	169
<b>MAP</b>	40	< 0,1	70	< 0,1	172
<b>MWP</b>	42	0,7	72	0,8	172

A kivált sókat termoanalitikai módszerekkel (2.4.2 táblázat) és röntgen-pordiffrakciós módszerekkel vizsgáltuk (2.4.2 ábra). A sók olvadáspontjuk közelében már erős hőbomlást mutattak, így olvadáshő meghatározására alkalmas DSC felvétel nem volt róluk készíthető.

A tiszta (*S*)-**FEA.BS** nem tartalmaz szolvátot, hasonlóan a metanolból és metanol-acetonitril keverékből kristályosodott sókeverékhez. Az (*R*)-**FEA.BS** só és a többi oldószerből kikristályosodott sókeverékek számottevő, de nem azonos mennyiségű szolvátot tartalmaznak, amely melegítés hatására 30-85 °C között távozik el. Az EGD mérések bizonyították, hogy a szolvát minden esetben víz.







**2.4.2 ábra** A tiszta és a resolválások során kivált **FEA-BS** sók röntgen-pordiffraktogramok

Az eredmények mutatják, hogy kristályvízmentes **(S)-FEA.BS** válik ki, amennyiben víznyomok nincsenek jelen. A röntgen-pordiffraktogram bizonyította, hogy a metanolból kivált só (**MP**), melynek az összetétele 86:14 **(S)-FEA.BS**: **(R)-FEA.BS** nem egyszerű keveréke a két tiszta diasztereomer sónak, hanem egy teljesen eltérő forma, mivel a diffrakciós kép jelentősen különbözik a tiszta sókétól. Ezt az is jelezi, hogy a kivált só egyáltalán nem tartalmaz kristályvizet, és így a benne lévő **(R)-FEA.BS** hányad sem, amiről pedig láttuk a preparatív kísérletek során, hogy lehetőség szerint mindig kristályvízzel kristályosodik. A metanol-acetonitril keverékből kristályosodott só (**MAP**) diffrakciós képen **MP** csúcsai jól felismerhetőek, de keverednek egy új forma csúcsaival, ami feltehetően megfelel a vízmentes **(R)-FEA.BS** -nek.

A vízből és etanolból kivált só diffrakciós képe mind a tiszta sóktól, mind egymástól eltérő módosulatot jelez. A megfigyelt, a várttól eltérő módosulatok között egy szabályos

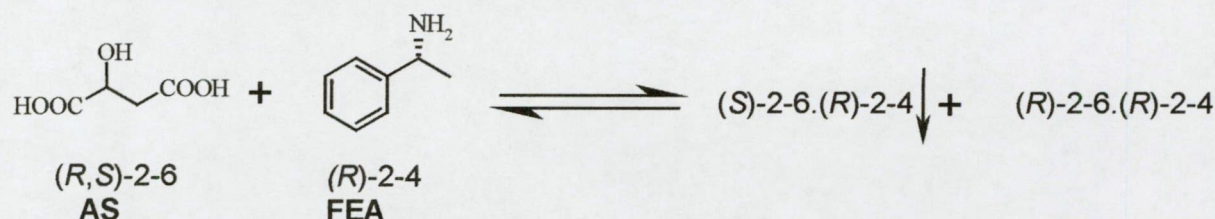


viselkedését találtunk, az acetonitrilből kivált sókeverék a két tiszta diasztereomer só keveréke.

Termodinamikai egyensúlyban, ideális oldat esetén, amennyiben szolvatáció nem következik be, a konglomerátum-képző diasztereomer sópár frakcionált kristályosítását, s így a diasztereomer sóképzéses rezolválás hatékonyságát nem befolyásolja az alkalmazott oldószer. Azonban ez a szabály úgy tűnik, hogy a gyakorlatban azért bizonyul tévesnek, mert a gyakorlati rezolválások során különböző módosulatok jönnek létre, melyek már nem szabályos konglomerátumként viselkednek. A különböző módosulatok létrejöttének esélye igen nagy, ami a gyakorlati szempontból nem mindig hátrány, mert például ezen esetben is két oldószerben is hatékonyabb rezolválást lehetett elérni, mint az acetonitrilben, amikor szabályos konglomerátum-szerű viselkedést figyeltünk meg. Említésre méltó, hogy nagyszámú rezolválás összehasonlítása alapján amennyiben az egyik diasztereomer só kristálysolvátot tud megkötni, akkor az a stabilabb és annak kiválása esetén számíthatunk a leghatékonyabb rezolválásra.<sup>SR52</sup> Ez a megfigyelés esetünkben nem bizonyult igaznak, mivel itt a szolvátot nem tartalmazó só kiválása eredményezte a lényegesen hatékonyabb rezolválást.

## 2.5 Az almasav rezolválása (*R*)- $\alpha$ -fenil-etilaminnal<sup>S16</sup>

A FEA (2-IV) rezolválása almasavval (2-VI, AS) már ismert volt<sup>57</sup>, de a fordított rezolválást, az almasavét (*R*)-FEA-val még nem írták le.



### 2.5.1 ábra Az almasav rezolválása $\alpha$ -fenil-etilaminnal

A rezolválást vízben és metanolban is elvégeztük, az eredményeket a 2.5.1 táblázatban foglaltuk össze.



2.5.1 táblázat      Az almasav  $\alpha$ -fenil-etilaminnal történő resolválás kísérleti eredményeinek összefoglalása

Oldószer	Jel	$m_0$ (g)	$m_s$ (g)	$ee$ (%)	$S$
víz	S1	220	68,6	52,8	0,33
	S2	65	44,6	89,3	0,38
	S3	40,6	33,5	100	0,35
	SM1	-	19,5	20,6	-
	M1	-	118,3	69,5	-
metanol	P1	11	4,33	44,6	0,35
	R1	-	-	54,9	-

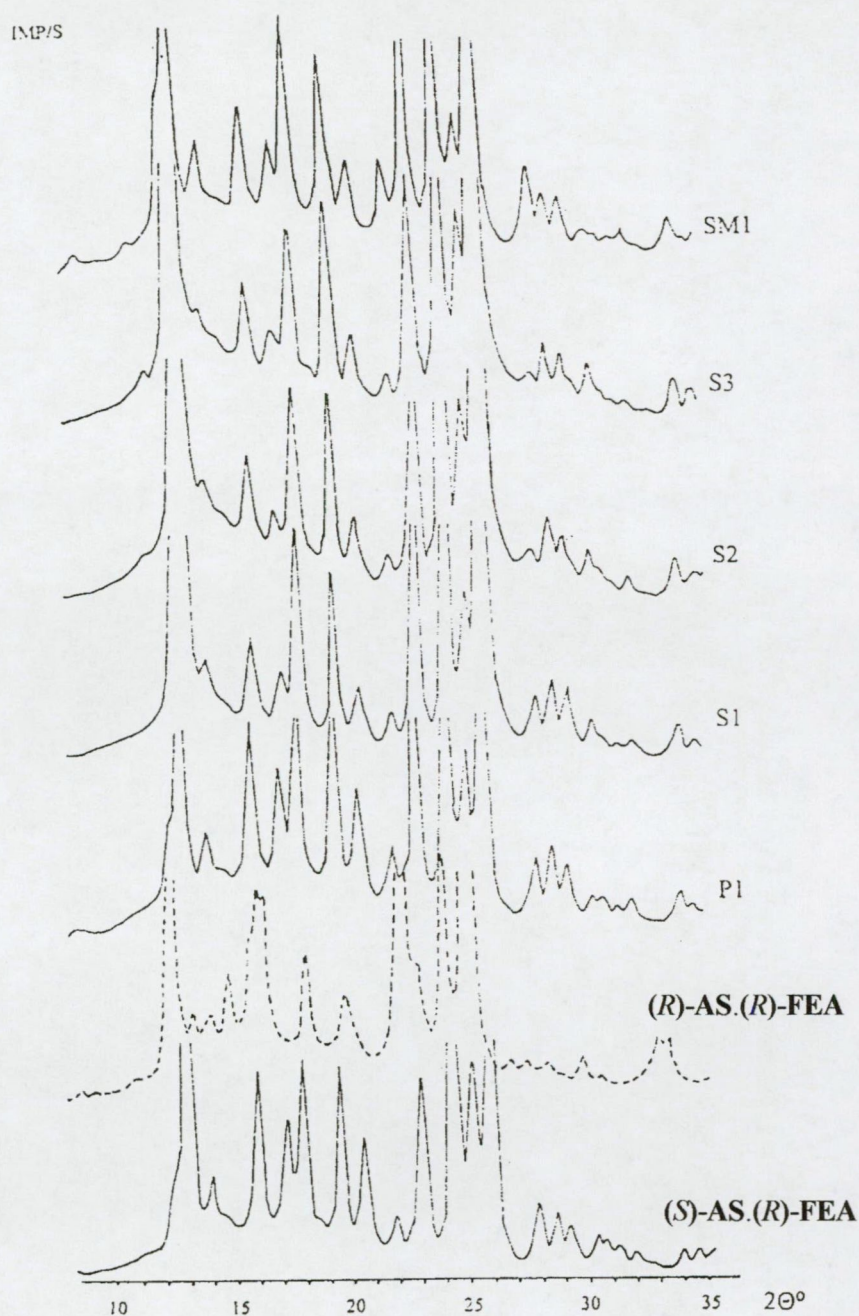
$m_0$ : kiindulási anyag tömege;  $m_s$ : a kivált só illetve a maradék tömege; S1 első kristályosítás során kivált só, S2 S1 átkristályosításakor kivált só, S3 S2 átkristályosításakor kivált só, SM1 az első kristályosítás anyalúgából kikristályosodott só, M1 az SM1 kiszűrése után az anyalúg szárazra párlásakor kapott maradék, P1 kivált só, R1 anyalúg szárazra párlásakor kapott maradék

A resolválás során mindkét oldószerből a (*S*)-**AS** enantiomert feleslegben tartalmazó diasztereomer só vált ki. A vízből kivált só kétszeres átkristályosításával a tiszta (*S*)-**AS**-(*R*)-**FEA** só volt előállítható.

A tiszta sók egyike sem kristályosodott kristálysolváttal, a 177 °C-os olvadáspontú rosszabbul oldódó (*S*)-**AS**-(*R*)-**FEA** só a stabilabb, míg az (*R*)-**AS**-(*R*)-**FEA** sónak 152 °C az olvadáspontja. Az olvadás közben a sók erős hőbomlást szenvednek, így a DSC görbe alatti terület nem integrálható az olvadáshő meghatározása céljából. A kivált sók egy csúcsos olvadási görbét adtak a DSC mérések során. Lévéen, hogy az olvadási görbe az alacsonyabb olvadáspontú só olvadáspontja fölött kezdődik, az is kizárható volt, hogy az eutektikus és az olvadási csúcsok a felvételen összeolvadtak.

Az eutektikumra utaló csúcs hiánya egyértelműen jelzi, hogy a hatékony resolválás ellenére sem konglomerátum-szerű viselkedéssel van dolgunk. A kivált sók röntgen-pordiffraktogramja nagyon hasonlít egymásra és a stabilabb sóéra, míg jelentősen különbözik a kevésbé stabil sóétól (2.5.2 ábra).





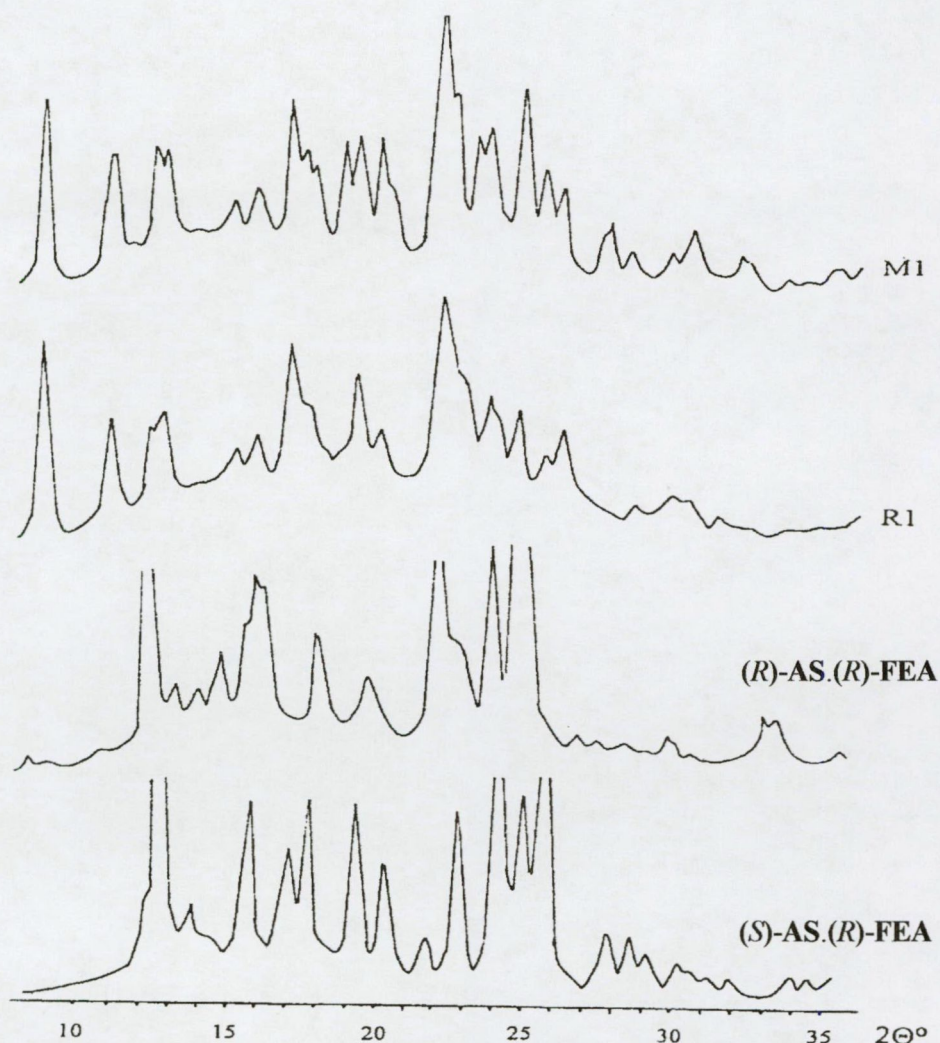
**2.5.2 ábra** Az almasav  $\alpha$ -fenil-etilaminnal történő resolválása során kivált sók röntgen-pordiffraktogramjai

Ezt, valamint az egy csúcsos DSC görbét figyelembe véve egyértelmű, hogy szilárdoldat képződéssel van ez esetben dolgunk, legalább is a kivált sók koncentráció-tartományában.

Vizsgáltuk ezenkívül a resolválás közben képződött anyalúg szárazra párlásakor kapott diasztereomer sókeveréket is. A termogravimetriás mérések kb. 5 % szolvát veszteséget jeleztek, amely víz vagy metanol volt az alkalmazott oldószertől függően a EGA mérések szerint. Az



oldószer eltávozásának magas hőmérséklete 90-130 °C között egyértelműen jelzi, hogy a szolvát erősen kötött, nem pedig felületen maradt oldószer maradvány. Az eltávozott szolvát mennyisége víz esetén 0,75, míg metanol esetén közel fele, 0,4 mol ekvivalensnyi. A DSC görbéken megfigyelhető elnyúló szolvátvesztésnek megfelelő csúcs után rögtön egy csúcsos olvadási görbe következik, itt sem lehet megfigyelni a konglomerátumok esetén várható eutektikumot.



**2.5.3 ábra** Az almasav  $\alpha$ -fenil-etilaminnal történő resolválása során a maradékokból kinyert sók röntgen-pordiffraktogramjai

A két oldószerből kapott maradékok röntgen-pordiffraktogramjai nagyobb mértékben különböznek egymástól, mint a kivált sók esetén, és teljesen különböznek a tiszta sók diffraktogramjától (2.5.3 ábra). A maradék esetén megfigyelt szolvatálódás szokatlan mert, ha lehetőség van a szolvatálódásra, akkor rendszerint a szolvatált só válik ki.

Jelen vizsgálat bizonyította, hogy nem feltétlenül igaz az a feltételezés, hogy szilárdoldat képződés esetén nem lehet eredményes resolválást elérni. Valamint megmutatta,



hogy a diasztereomer sók különböző összetételű keverékeinek különböző módon való elrendeződésére kínálkozó elvi lehetőségek közül számos valóban megvalósul, függően többek közt az alkalmazott kísérleti körülményektől, oldószertől, enantiomer összetételtől.

## 2.6 A diasztereomer sóképzéses resolválások szupramolekuláris jellege

Akár a nagy számok törvénye alapján is belátható, hogy az adott racemát resolválásához éppen alkalmazott resolválóágens csak egy gyakorlati optimum. Azt tekinthetnénk legjobb resolválóágensnek (F), ahol a racemát (R<sub>x</sub>R<sub>y</sub>) egyik enantiomerjével a legszorosabb, míg a másik enantiomerjével a leglazább kölcsönhatásba kerül a resolválóágens. Még akkor is, amikor a resolválóágens megválasztása valamilyen optimalizációs kiválasztáson alapul, csak a rendelkezésünkre álló resolválóágensekből tudunk választani, így nyilvánvaló, hogy létezhet olyan resolváló ágens, melynél a diasztereomerek stabilitáskülönbsége még nagyobb.

A molekulák energia-minimumot keresve, megpróbálnak olyan elrendeződést felvenni, amely a köztük lévő illeszkedést szorosabbá teszi. Ekkor a kristályosodás során sokszor kristálysolvátot kötnek meg az oldószerből, vagy esetleg úgy javítják az illeszkedést, hogy kettő helyett a jelenlévő mindhárom királis vegyületből építkező struktúrát hoznak létre, pl. az RF diasztereomer aggregátumok bizonyos mennyiségű RF beépülésével stabilizálódnak, növelve az illeszkedés jóságát. Ez a magyarázata annak, hogy a resolválás során a kikristályosodott fázis legtöbbször nem az egyik tiszta diasztereomert tartalmazza egymagában, mint ahogy a 2. fejezetben vizsgált resolválásoknál is például mindig diasztereomer sókeverék keletkezett.

A harmadik komponens rendszerint nem sztöchiometrikus mennyiségben épül be a resolválás során kiváló kristályokba. Ennek leírásához célszerű molekuláris modell helyett szupramolekuláris modellre áttérni, ahol nagyszámú molekula kölcsönös és együttes egymásrahatásával jutunk a termékekhez. Azt mondhatjuk, hogy a resolválás során kapott két diasztereomer frakció nem egymással szennyezett két só, hanem egy, adott körülményekhez legjobban illeszkedő, szupramolekuláris képződmény. Az adott körülmények között nem RF és RF, hanem R<sub>x</sub>R<sub>y</sub>F az egyik, míg R<sub>z</sub>R<sub>w</sub>F a másik szupramolekuláris képződmény képlete, ahol  $x+y = 1$ ,  $z+w = 1$ ,  $x+z = 1$  és  $y+w = 1$  ( $x, y, z$  és  $w$  az enantiomerek mólóhányada).

A szupramolekuláris resolválási modell kézenfekvő magyarázatát adja a rendkívül hatékony, de mindezidáig elméletileg nem indokolt<sup>58,59</sup> „holland resolválásnak”.

Holland kutatók azt találták<sup>60,61</sup>, hogyha a rezolválás során nem egy rezolválóágenst, hanem szerkezetileg nagyon hasonló rezolválóágensek keverékét alkalmazzák, akkor a rezolválni kívánt racemát egyik enantiomerjét tiszta állapotban tartalmazó diasztereomer só válik ki, mely a rezolválóágens keverék alkotó elemeit egy jól meghatározott, az adott racemát szerkezetétől függő összetételben tartalmazza. A szupramolekuláris megközelítés egyszerű magyarázattal szolgál a „holland rezolválásra”: a racemát-rezolválóágens illeszkedés tökéletlenségét a szerkezetileg hasonló rezolválószerrek eltérő arányú beépülése kompenzálja, így a rezolválás során kivált só tiszta formában tartalmazza az egyik enantiomert, kapcsolódva az alkalmazott szerkezetileg hasonló rezolválószerrek jól meghatározott összetételű csoportjával  $RF_q^1F_r^2F_s^3$ . A szupramolekuláris diasztereomer szerkezetek stabilizálódása szerkezetileg rendkívül hasonló, azonos abszolút konfigurációjú rezolválóágensek alkalmazásával, úgy tűnik preferáltabb, mint az ellentétes abszolút konfigurációjú enantiomerrel való kompenzálás. Csak szerkezetileg nagyon hasonló vegyületek alkalmasak keverék rezolválóágensnek,<sup>62</sup> mert nagyobb különbség esetén az optimális térkitöltést adó szükség szerint egymást helyettesítő elrendeződés már nem lehetséges.

A három komponenst tartalmazó kristályszerkezetek a kétkomponensűvel szembeni nagyobb stabilitása azonban nem abszolút, hanem egy adott koncentrációjú oldattal szemben érvényesül. Ellenkező esetben sohasem lehetne tiszta diasztereomereket nyerni.



### 3 Új resolválási módszerek

A resolválás során a keletkezett diasztereomer keveréket legtöbbször frakcionált kristályosítással választják szét. Ez a módszer rendszerint hatékony elválasztást eredményez, azonban a frakcionált kristályosításon kívül számos módszer áll rendelkezésre különböző enantiomer összetételű fázisok elválasztására<sup>S12</sup>, pl. desztillációs,<sup>63,64</sup> extrakciós,<sup>65,66,88</sup> szuperkritikus extrakciós<sup>67,68</sup> módszerek. Az alternatív elválasztási módszerekkel könyvünkben is foglalkozunk<sup>S1</sup>, itt most csak az utóbbi években általunk részletesen vizsgált néhány esetet írom le, melyeknek közös jellemzője az is, hogy az *N*-metamfetamin és rokon vegyületei szolgáltak modellvegyületként.

#### 3.1 Resolválás két egymással nem elegyedő oldószer fázisban<sup>S21,S23</sup>

Két egymással nem elegyedő oldószer fázisban végzett resolválás két különböző módon lehetséges:

- mind az enantiomerek és mind a diasztereomerek oldott állapotban maradnak (extrakciós resolválás)<sup>S8</sup>
- resolválás során a két oldószer fázis mellett megindul a kristályosodás és egy harmadik, szilárd fázis is részt vesz a reakcióban.<sup>69</sup>

##### 3.1.1 Két egymással nem elegyedő oldószer párban végrehajtott, kristályosodással együtt járó resolválás<sup>S22</sup>

Az oldószer kiválasztása mindig probléma a frakcionált kristályosításon alapuló resolválások során. Poláros oldószerekben rendszerint igen jó resolválást lehet elérni, így a víz alkalmazása a legcélszerűbb, mivel olcsó, nem toxikus és nem tűzveszélyes. Víz, mint oldószer alkalmazásakor azonban sokszor problémát jelent, hogy a legtöbb szerves vegyület rosszul oldódik benne.

Ez kiküszöbölhető víz-vízzel nem elegyedő oldószer pár használata esetén, amennyiben a resolválóágenst félekvivalensnyi mennyiségben alkalmazzák.

Két oldószer fázisú resolválás kivitelezésénél a gyakorlatban úgy járunk el, hogy a racém vegyületet vízzel nem elegyedő szerves oldószerben oldjuk, vizet adunk hozzá és a félekvivalens mennyiségű resolválóágenst valamelyik oldószerben feloldva adjuk a kapott keverékhez. A fázishatáron megindul a rosszabbul oldódó diasztereomer só kiválása. A kivált sóból az egyik, az oldószerkeverékből pedig a másik enantiomert nyerhetjük ki. Az oldószerkeverék szabad állapotban tartalmazza az oldott enantiomert.<sup>S21</sup>

Mivel az *N*-metamfetamint, **BS**-sel és *O,O'*-dibenzoil-(*R,R*)-borkősavval (**DBBS**) már reszolválták, mi azt vizsgáltuk, hogy lehetséges-e a reszolválást *O,O'*-di-*p*-toluoil-(*R,R*)-borkősavval (**DPTBS**) is végrehajtani, és amennyiben igen, melyik módszer eredményesebb. Már az előkísérletek megmutatták, hogy a reszolválás lehetséges és a reszolválás során semleges só képződik.

A kétbázisú savakkal való reszolválások lehetőségét a **3.1.1.1 táblázatban** foglaltuk össze, semleges és savanyú só képződése esetén, különböző molarányokra.

Az összehasonlító kísérleteket elvégeztük ekvivalens reszolválóagens alkalmazásával, ami jelen esetben 1:2 sav:bázis arányt jelent, félekvivalens reszolválóagens alkalmazásával, ami 1:4 sav:bázis arányt jelent, valamint elvégeztük a kísérletet Pope-Peachy módszer szerint is, félekvivalensnyi sósav jelenlétében, továbbá félekvivalensnyi reszolválóagens alkalmazásával két oldószer fázisú reszolválással. Az eredményeket a **3.1.1.1 táblázat** foglalja össze.

**3.1.1.1 táblázat** Az *N*-metamfetamin **DPTBS**-sel történő reszolválása

Mólarány B:S:HCl	Oldószer	$T_{\text{só}}$ (%)	$ee_{\text{só}}$ (%)	$S$	$T_{\text{anyalág}}$ (%)	$ee_{\text{anyalág}}$ (%)
4:1:0	metanol	73	78,8	0,58	113	42,3
2:1:0	metanol	100	60,9	0,61	80	61,4
4:1:2	metanol	67	68,8	0,46	120	35,5
4:1:0	diklór-etán víz	73	82,0	0,60	107	53,4

A Pope-Peachy módszer ez esetben mind termelésben, mind enantiomertisztaságban elmaradt a többitől. A másik három módszer alkalmazásával a reszolválás hatékonysága – figyelembe véve a preparatív kísérleti módszerből eredő hibákat- gyakorlatilag megegyezik, ami arra utal, hogy a reszolválás során beállt a termodinamikai egyensúly és ez független az alkalmazott módszertől. 1:2 mólarány esetén az összes \* só kivált, azonban enantiomertisztasága kisebb volt, mint az 1:4 mólarány esetén, amikor is a kiválás nem volt teljes. A két oldószer fázis jelenlétében elért reszolválás során a kivált só mennyisége megegyezett az azonos molaránnyal végzett kísérletben elérttel, de ez esetben lehetett a legmagasabb enantiomertisztaságot elérni.



3.1.2 Oldásközvetítő jelenlétében végrehajtott kétfázisú resolválás<sup>S23</sup>

A MA DBBS-sel történő resolválásakor víz – diklóretán oldószer elegyben a resolválás hatékonysága kétszer akkora mint a tiszta metanolban végrehajtott resolválásé. Annak ellenére, hogy az S érték igen magas, a kivált só enantiomertisztasága nem volt kielégítő, még további tisztítási lépésre volt szükség. Megfigyeltük azonban, hogy ha metanolt adagolunk a rendszerhez a kivált só enantiomertisztasága növelhető a termelés rovására, bár a resolválás hatékonysága nem változik, de nincs szükség további tisztítási lépésre. Az eredményeket a 3.1.2.1 táblázat mutatja be.

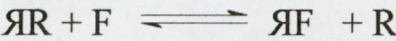
3.1.2.1 táblázat Az N-metamfetamin DBBS-sel oldásközvetítő jelenlétében végrehajtott kétfázisú resolválása

Víz ml	Diklór-etán ml	Metanol ml	T (%)	ee (%)	S
-	-	40	71,7	54,4	0,39
15	60	-	94,8	82,5	0,78
15	60	3	93,0	85,2	0,79
15	60	6	90,5	87,8	0,79
15	60	19	79,6	97,9	0,78

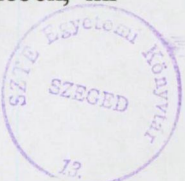
A termodinamikai egyensúly már a metanol nélkül végrehajtott kétfázisú resolválás során beállt, de a metanol mint oldásközvetítő alkalmazásával már hatékony, egylépéses resolválást lehetett megvalósítani.

3.2 Resolválás desztillációval<sup>S31</sup>

Félekvivalens mennyiségű resolválóágens (F) alkalmazásakor ideális esetben a resolválandó vegyület (RR) egyik enantiomerje szabad állapotban marad:

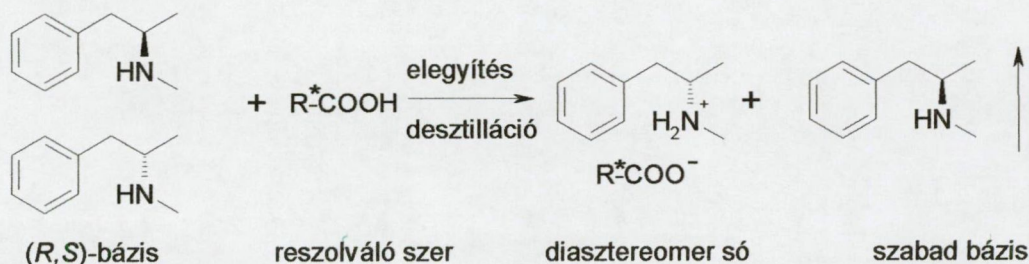


Frakcionált kristályosítás során az anyalúgból különíthető el a szabad enantiomer. Amennyiben az enantiomer desztillálható, úgy desztillációval is kinyerhetjük.<sup>SR58</sup> Diasztereomer sóképzéses resolválást, félekvivalensnyi resolválóágens alkalmazását követő desztillációval Fogassy és munkatársai valósítottak meg először, amelyről egy előközleményben számoltak be.<sup>63</sup> A desztillációs resolválás jobb megértése érdekében, mi részletesen vizsgáltuk az N-metamfetamin desztillációs resolválását.





Az eljárás kivitelezése rendkívül egyszerű. A szilárd halmazállapotú resolválóágenst elegyítjük a folyékony halmazállapotú racemáttal (1 mol resolválóágensre 2 mol racemátot), majd fél-egy órai állás után a szabad enantiomert vákuumban ledesztilláljuk. A desztillátum a szabad enantiomer, míg a maradék a diasztereomer só, amelyből a másik enantiomer és a resolválóágens regenerálható.



Frakcionált kristályosítás során a **BS (3-1)** valamint két O-acil származéka az **DBBS (3-2)** és a **DPTBS (3-3)** egyformán jó resolválóágensei az **MA**-nak. Mivel két karboxilcsoporttal rendelkeznek savanyú vagy semleges sót képeznek bázisokkal. A kísérletekben a bázis:sav molarányt 1:1-től 4:1-ig változtattuk. Akkor a 2:1 molarány a savanyú sónak, míg a 4:1 a semleges sónak felel meg. 1:1 molaránynál csak a **BS** esetén volt desztillátum, mivel itt még a savanyú só képződése sem történt meg.

A desztillátum hiánya a két O-acil borkősav származék esetében azt jelzi, hogy itt végbement a sóképződés. A **BS**, mint resolválóágens alkalmazása esetén a desztillációs kísérletek mind 2:1, mind 4:1 molaránynál a vártnál nagyobb mennyiségű desztillátumot eredményeztek, amelyek racémnak bizonyultak, jelezve, hogy az alkalmazott körülmények között az **MA** nem képez stabil só **BS**-sel, és így resolválás sem következik be. A két O-acil borkősav alkalmazásakor 2:1 molaránynál, közel 70 %-os enantiomertisztaságú desztillátumot lehet kapni 50 %-os termeléssel, ami azt jelenti, hogy a maradékban a semleges és savanyú só aránya közel megegyezik. A molarány 3:1-re való változtatásával, a maradék sztöchiometriája nem változik, azonban a desztillátum mennyisége megduplázódik. A molarány további növelésével 4:1-re a desztillátum mennyisége nem változik, az elérhető enantiomertisztaság a 2:1 és 3:1 molarányokkal elérhető érték közé esik.

A bázis mennyisége a maradékban nagyobb, mint ahogy az várható lenne a semleges só teljes mennyiségének képződése esetén, ami jelzi, hogy a semleges só valamennyi *N*-metamfetamint komplex formában is megköt. A 4:1 molarányú **DBBS**-sel végrehajtott resolválás fenéktermékét 4-szeres tömegű elporított kálium-hidroxiddal melegítve, a megkötött bázis egy része ledesztillálható racém formában, és a maradékból a desztillátuménál is magasabb enantiomertisztaságú bázis nyerhető ki. Tehát a sóképzés során



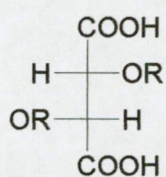
a stabilabb diasztereomer só marad a fenéktermékben, ami azonban nem sztereoszelektíven megköt még bizonyos mennyiségű bázist, és ez csökkenti a rezolválás hatékonyságát. A királis megkülönböztetés a dibenzoil származék esetén jobb, mint a *di-p*-toluol származék esetén, mert a megfelelő enantiomertisztaság értékek rendre nagyobbak, míg a termelések megegyeznek.

A rezolválás hatékonysága növelhető, ha a rezolváló savat a racém bázissal oldószer jelenlétében elegyítjük, és a bázis desztillálása előtt az oldószert lehajtjuk. Ily módon metanolos oldatból 2:1 molaránynál már nem lehet desztillátumot kapni az acilszármazékok esetén, ami azt mutatja, hogy oldószer közbeiktatásával a semleges só képződése teljessé tehető. 4:1 bázis:sav molaránynál magas enantiomertisztaságú bázis desztillál. A rezolválhatóság 0,72-es értéke hatékony rezolválást jelez, felülmúlja az egyszerű elegyítéssel elérhető értékeket. A közvetítő oldószer mennyisége lényegesen kevesebb volt, mint amennyi a frakcionált kristályosításoknál szokásos. Gyakorlati szempontból kedvező, hogy a leghatékonyabb rezolválást a legkisebb mennyiségű oldószer alkalmazásával lehetett elérni. Az eredményeket 3.2.1 táblázat foglalja össze.

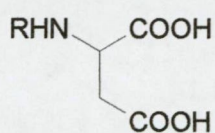
**3.2.1 táblázat** Az *N*-metamfetamin desztillációs módszerrel történő reszolválása

	Reszolválóágens	Mólarány Bázis: sav	Desztillátum <i>T</i> (%)	Desztillátum <i>ee</i> (%)	<i>S</i>
1.	<b>3-1</b>	1:1	80,5	0,0	0,0
2.	<b>3-1</b>	2:1	127,5	0,0	0,0
3.	<b>3-1</b>	4:1	142,0	0,0	0,0
4.	<b>3-2</b>	1:1	-	-	-
5.	<b>3-2</b>	2:1	40,3	71,9	0,29
6.	<b>3-2</b>	3:1	87,3	58,9	0,51
7.	<b>3-2</b>	4:1	80,5	67,6	0,54
8.	<b>3-2</b> *	4:1	94,0	78,2	0,74
9.	<b>3-2</b> **	2:1	-	-	-
10.	<b>3-2</b> **	4:1	94,0	76,1	0,72
11.	<b>3-3</b>	1:1	-	-	-
12.	<b>3-3</b>	2:1	47,0	67,8	0,32
13.	<b>3-3</b>	3:1	87,3	49,9	0,44
14.	<b>3-3</b>	4:1	80,5	58,8	0,47
15.	<b>3-3</b> *	2:1	-	-	-
16.	<b>3-3</b> *	4:1	94,0	56,2	0,53
17.	<b>(L)-3-4</b>	2:1	181,2	0,0	0,0
18.	<b>(L)-3-5</b>	2:1	60,0	0,0	0,0
19.	<b>(L)-3-6</b>	2:1	174,4	0,0	0,0
20.	<b>(+)-3-7</b>	2:1	87,3	7,9	0,07
21.	<b>(S)-3-8</b>	2:1	47,0	0,0	0,0
22.	<b>(R,R)-3-9</b>	2:1	67,1	0,0	0,0
23.	<b>(R,R)-3-10</b>	2:1	73,8	0,0	0,0
24.	<b>(R)-3-11</b>	2:1	73,8	0,0	0,0
25.	<b>(R)-3-12</b>	2:1	73,8	0,0	0,0
26.	<b>(R)-3-13</b>	2:1	53,7	0,0	0,0
27.	<b>(S)-3-14</b>	2:1	73,8	15,1	0,11
28.	<b>(L)-3-15</b>	2:1	80,5	0,0	0,0
29.	<b>(1S)-3-16</b>	2:1	60,4	0,0	0,0
30.	<b>(+)-3-17</b>	2:1	94,0	10,6	0,10

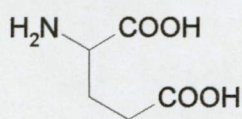
\* vízmentes \*\* oldatból kristályosítva



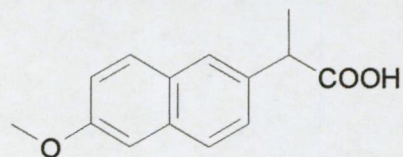
2*R*,3*R*-  
 3-1: R=H  
 3-2: R=benzoil  
 3-3: R=p-toluoil



3-4: R=H  
 3-5: R=formil

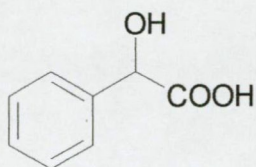


3-6

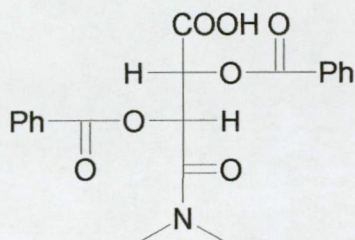


3-7

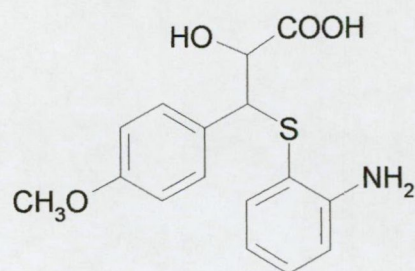




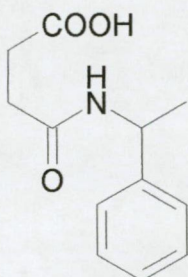
3-8



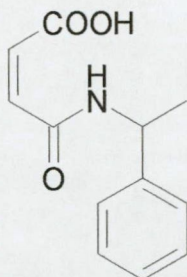
3-9



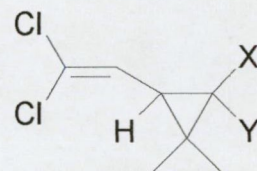
3-10



3-11

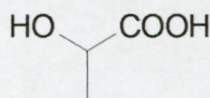


3-12

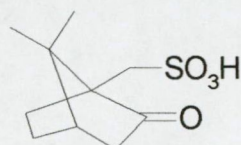


3-13: X= COOH, Y= H

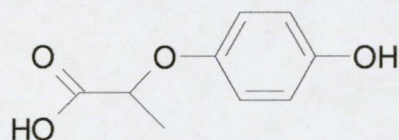
3-14: X= H, Y= COOH



3-15



3-16



3-17

Az **MA** desztillációs resolválására tizennégy egyéb királis savat is kipróbáltunk, mint resolválószert. Minden esetben 2:1 molarányt alkalmaztunk. Három közülük dikarbonsav volt. Az aszparaginsav (**3-4**) és a glutaminsav (**3-6**) nem képez stabil sót az **MA**-val az adott körülmények között, majdnem az összes bázis átdestillál racém formában. Az *N*-formil-aszparaginsav (**3-5**) sót képez a bázissal, az anyagmérleg szerint a maradék savanyú és semleges só keveréke kell legyen, azonban királis megkülönböztetés nem lép fel, az átdestillált bázis racém összetételű volt. A tizenkét monokarbonsavval végzett resolválás során a desztillátum mennyisége rendszerint kevesebb volt, mint a jelen lévő bázis fele, amiből következik, hogy ezen esetekben részleges komplexképződés játszódik le a sóképződés mellett. Resolválást csak három esetben lehetett elérni (**3-7**, **3-14** és **3-17**). A resolválások hatékonysága igen alacsony volt, mind a termelés, mind az elért enantiomertisztaság szerény. Érdekes, hogy a *transz*-permetrinsavval el lehet érni részleges resolválást, míg a *cisz*-izomerrel nem. Annak ellenére, hogy **3-9** az egyik karboxilcsoportján szubsztituált származéka a hatékony resolválást biztosító **DBBS**-nek, de még kismértékű resolválást sem lehetett vele elérni.

A desztillációs módszer az alábbi esetekben ajánlható: 1) amikor nem tudunk, vagy nem akarunk frakcionált kristályosításon alapuló resolválást kidolgozni, 2) amikor az oldhatósági

viszonyok miatt csak híg oldatban végezhető el a reszolválás, ami jelentősen megnövelheti a szükséges oldószer mennyiséget és a készülék térfogatát, 3) amikor a frakcionált kristályosítást sokszor meg kell ismételni, hogy tiszta enantiomereket kapjunk. A desztilláció során kémiai tisztítás is bekövetkezik, így adott esetben a technológiai sor egy további lépése megtakarítható.



## 4 Komplexképzéses resolválások<sup>S2</sup>

Amennyiben egy racemátnak bázikus vagy savas csoportja van, akkor resolválása több-kevesebb kísérleti munkával minden esetben megoldható diasztereomer sóképzéses resolválással, mert általában nagyszámú bázikus és savas resolválóágens közül található legalább egy, amellyel az enantiomerek elválasztása megoldható.<sup>S1</sup>

Az alkoholok enantiomerjeinek elválasztása már nem ilyen egyszerű.<sup>70</sup> Legtöbbször származékukat választjuk el (kovalens diasztereomerként, vagy diasztereomer sóként). Egy lépéses módszerként -származékképzés nélkül- csak a komplexképzéses resolválás jön szóba.

Nyilvánvaló, hogy az egy lépéses út lenne a legcélszerűbb, de a gyakorlatban általánosan alkalmazható, könnyen hozzáférhető komplexképző resolválószer nem ismert. Számos próbálkozás történt általánosan alkalmazható komplexképző resolválóágensek előállítására, sokszor valamely diasztereomer sóképző resolválóágens átalakításával.<sup>71,72,73,74,75,76,77,78</sup> Ezek a komplexképző resolválóágensek egy-egy vegyület vagy vegyületcsalád laboratóriumi szintű resolválására alkalmasnak bizonyultak, nagyobb mennyiségben azonban egyik esetben sem gazdaságos az alkalmazásuk.

Jelen kutatásainkat az indította el, hogy IR vizsgálatok során megfigyeltük, hogy 13 bázikus jellegű (*N*-alkil)-pipekolin-savanilid<sup>79,80</sup> BS-sel és DBBS-sel történő frakcionált kristályosításos resolválása során a kikristályosodó diasztereomer 8 esetben nem valódi só, hanem diasztereomer komplex.<sup>S10</sup> Ezek alapján feltételeztük, hogy e két sav minden további átalakítás nélkül alkalmas lehet bázikus csoportot nem tartalmazó racemátok komplexképzésen alapuló resolválására is. Ez azért volna előnyös, mivel a BS és a DBBS a két leggyakrabban alkalmazott resolválóágens,<sup>81,82</sup> és nagy tételben, olcsón hozzáférhetőek.

Kutatócsoportunk korábban már sikeresen alkalmazta a DBBS-nek kalcium és réz sóit királis karbonsavak, észterek és alkoholok enantiomerjeinek diasztereomer koordinációs fémkomplexen keresztül történő elválasztására.<sup>83,84,85,86</sup> A továbbiakban ezeknél egyszerűbb, gyakorlati célra is alkalmas resolválást kívántunk megvalósítani, ezért a koordinációs komplexek helyett molekulakomplexek kialakítására törekedtünk.

### 4.1 Komplexképzéses resolválás *O,O'*-dibenzoil-borkósavval<sup>S11,S27</sup>

Első lépésben négy királis alkohollal [4-metil-2-pentanol (4-4), 1-metoxi-2-propanol (4-8), tetrahidro-furfuril-alkohol (4-10), mentol (4-20)] és mind a két savval (BS, DBBS) végeztünk előkísérleteket molekulakomplexképzésen keresztül történő resolválásra

különböző apoláris oldószerekben<sup>S11</sup>. Az előkísérletekből azt a következtetést vontuk le, hogy amíg **DBBS**-sel lehetséges, addig **BS**-sel nem lehetséges a molekulakomplekképzéses reszolválás apoláris oldószerben. A vizsgált oldószerek közül legmegfelelőbbnek a *n*-hexán alkalmazását találtuk. A komplekképzés enantioszelektivitása nagyobb volt **DBBS**-monohidrát alkalmazása esetében, mint vízmentes **DBBS**-sel, ezért a további kísérletek során mindig **DBBS**-monohidrátot használtunk<sup>S27</sup>.

Termogravimetriás mérések szerint a komplex nem tartalmaz vizet (4.5.1 ábra), tehát a hidrátként megkötött vizet a komplekképződés során az alkoholmolekula kiszorítja a kötődési helyéről<sup>S26,S28</sup>.

A racém mentol (4-20) reszolválásánál kiemelkedő sztereoszelektivitású elválasztást tapasztaltunk, ezért a részletes kísérleti munka során nagyszámú, a mentollal bizonyos szerkezeti hasonlóságokat mutató alkohollal végeztünk kísérleteket. A 4.1.1 táblázatban 24 reszolválási kísérlet eredményét foglaltuk össze.<sup>S27,S35</sup>


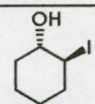

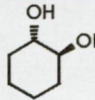
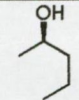
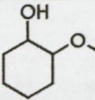
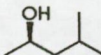

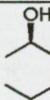
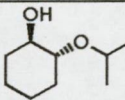
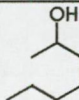
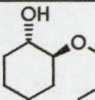
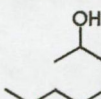
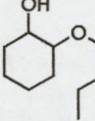
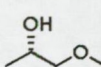
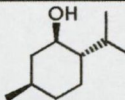
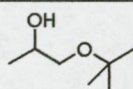
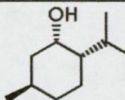
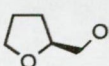

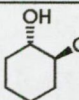
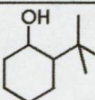


A táblázatban feltüntettük a molekulakomplexebe nagyobb arányban beépülő alkohol molekula enantiomerjének abszolút konfigurációját is, amelyet a komplexből nyert alkohol optikai forgatóképességének irodalmi adatokkal történő összehasonlítása alapján határoztunk meg.

Eljárásunk a következő volt: a reszolválni kívánt alkoholt *n*-hexánban oldjuk, majd ebben az oldatban szuszpendáljuk a szilárd **DBBS**-t. Egy **DBBS** molekulát két mólekvalensnyi alkohollal reagáltattunk, feltételezve, hogy 1:1 arányú molekulakomplex képződik és a racemát fele reagálatlanul az anyalúgban marad.<sup>S41</sup>

A komplekképződés szobahőfokon általában egy hét alatt lejátsszódik. A komplex kiszűrése után az anyalúgból a komplexálatlan enantiomer, míg a komplexből a másik enantiomer nyerhető ki, az alkohol komponens forráspontjától függően vákuum desztillációval, vagy extrakcióval. A 4.1.1 ábra mutatja két konkrét vegyület esetére kimért reakcióidő-enantioszelektivitás görbét.



**4.1.1 táblázat** *Alkoholok DBBS-sel történő rezolválásának eredményei*

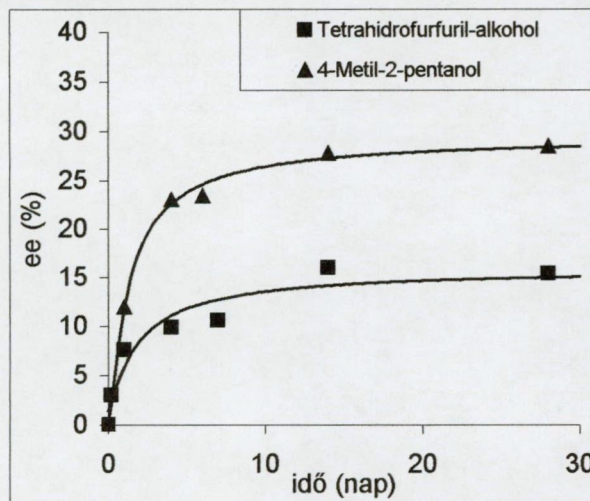
A komplexből kinyert alkohol									
		<i>ee</i> (%)	<i>T</i> (%)	<i>S</i>			<i>ee</i> (%)	<i>T</i> (%)	<i>S</i>
4-1		0	48	0	4-13		61	71	0,43
4-2		0	59	0	4-14		Nem oldódik hexánban, nincs komplex képződés		
4-3		20	63	0,13	4-15		nincs komplex képződés		
4-4		28	91	0,26	4-16		50	74	0,37
4-5		5,0	19	0,01	4-17		15	60	0,09
4-6		0	11	0	4-18		44	66	0,29
4-7		nincs komplex képződés			4-19		0	46	0
4-8		7,0	66	0,05	4-20		83	45	0,37
4-9		0	93	0	4-21		nincs komplex képződés		
4-10		10	34	0,03	4-22		nincs komplex képződés		
4-11		35	74	0,26	4-23		nincs komplex képződés		
4-12		56	63	0,35	4-24		21	55	0,12

Még egymáshoz szerkezetileg hasonló diasztereomerek frakcionált kristályosításon alapuló elválasztásához is rendszerint különböző oldószereket vagy különböző összetételű oldószerkeverékeket szükséges használni. Az oldószer kiválasztás nemcsak munkaigényes, de



az egyes oldószerekben elért elválasztások nem minden esetben összehasonlíthatóak. A komplexképzéses kísérletekben oldószerként mindig *n*-hexánt alkalmaztunk, mert a *n*-hexán a legtöbb esetben oldotta a vizsgált alkoholokat, de a **DBBS**-t és a **DBBS**-sel képzett komplexet gyakorlatilag nem. Ezzel egy általánosan alkalmazható eljárást sikerült kidolgoznunk alkoholok egy csoportjának **DBBS**-sel történő rezolválására, amely nemcsak egyszerű, de egyben az eredmények összehasonlíthatóságát is biztosítja.

**4.1.1 ábra** Komplexképzési idő-enantioszelektivitás összefüggése **DBBS**-sel végzett komplexképzés során



**4.1.1 A komplexképződés feltételei, molekulaszervezeti összefüggések**

Az egyes homológ sorokra kapott rezolválási eredmények értékelésével az alábbi következtetéseket lehet levonni a komplexképződés szerkezeti háttéréről:

1. A 2-helyzetben szubsztituált ciklohexanolok esetében a komplexképződés *transz*-szelektív (pl. a mentol **4-20** komplexálódik, míg az *izo*-mentol **4-21** nem).
2. A 2-helyzetben *izo*-propilcsoportnál nagyobb térkitöltésű csoportot tartalmazó alkil-ciklohexanol (pl. **4-23**) már nem képez komplexet **DBBS**-sel.
3. A *transz*-2-alkoxi-ciklohexanoloknál a szubsztituens méretétől függ a komplexképződés enantiospecifitása. Az etoxi- és *izo*-propoxicsoprotot tartalmazó ciklohexanoloknál (**4-16**, **4-17**) az *R,R* míg propoxicsoprotot tartalmazó ciklohexanol (**4-18**) esetében az *S,S* konfigurációjú alkohol épül be a komplexbe nagyobb arányban. A butoxi-csoportot tartalmazó ciklohexanol (**4-19**) esetében a komplexképződés gyenge termeléssel megy, és nem enantiospecifikus.
4. A 2-helyzetben halogént tartalmazó ciklohexanolok (**4-11**, **4-12** és **4-13**) *S,S*



konfigurációban komplexálódnak, a halogénatom méretével nő az enantioszelektivitás.

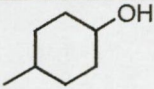
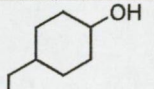
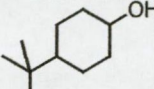
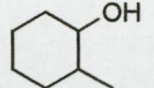
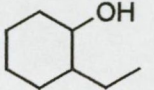
5. A királis nyílt láncú szekunder alkoholok közül a 2-pentanolok (4-3, 4-4) komplexálódnak enantiospecifikusan, stabil komplexet képezve. A 2-butanolok (4-1, 4-2) komplexképződése nem enantiospecifikus. A hat szénatomnál hosszabb szekunder alifás alkoholok (pl. 4-7) már nem képeznek komplexet a DBBS-sel.

Az általános szerkezeti megfigyeléseken kívül, alkoholok DBBS-sel képzett komplexeinek egykristály-röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálatával további fontos adatokat lehet nyerni a komplexképződésre vonatkozóan. Ezeket a 4.4 fejezetben mutatjuk be részletesebben.

#### **4.2 Cisz-transz izomerek elválasztása *O,O'*-dibenzoil-borkősavas komplexképzéssel<sup>S30</sup>**

A DBBS-sel való szelektív komplexképződést nemcsak racém enantiomerkeverékek elválasztására lehet felhasználni, hanem egyéb keverékeket is mint például *cisz-transz* keverékeket is képes szelektíven komplexálni és így preparatív elválasztásuk is megoldhatóvá válhat (4.2.1 táblázat)

**4.2.1 táblázat** Alkil-ciklohexanolok sztereo- és enantioszelektív komplexálódása DBBS-sel

	Vegyület	Alkohol DBBS mol arány	Kiindulási alkohol összetétel	Alkohol a komplexből	Alkohol az anyalúgból
4-25		2:1	<i>cisz</i> 33 % <i>transz</i> 67 %	<i>cisz</i> 25 % <i>transz</i> 75 %	<i>cisz</i> 55 % <i>transz</i> 45 %
4-26		2:1	<i>cisz</i> 34 % <i>transz</i> 66 %	<i>cisz</i> 7 % <i>transz</i> 93 %	<i>cisz</i> 73 % <i>transz</i> 27 %
4-27		2:1	<i>cisz</i> 9 % <i>transz</i> 91 %	<i>cisz</i> 8 % <i>transz</i> 92 %	<i>cisz</i> 15 % <i>transz</i> 85 %
4-28		4:1	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> 30 % 1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> 30 % 1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> 20 % 1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> 20 %	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> 54 % 1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> 22 % 1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> 11 % 1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> 13 %	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> 23 % 1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> 32 % 1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> 23 % 1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> 22 %
4-29		4:1	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> 38 % 1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> 38 % 1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> 12 % 1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> 12 %	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> 56 % 1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> 6 % 1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> 19 % 1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> 19 %	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> 5 % 1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> 11 % 1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> 42 % 1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> 42 %

A 4-25 – 4-29 vegyületek szintézise *cisz*- és *transz*-izomerek keverékéhez vezet. A 4.1 fejezetben ismertetett hexános módszerrel a vegyületeket preparatív léptékben reagáltattuk DBBS-sel. Az izomerek arányát gázkromatográfiával mértük. 4-25 – 4-27 vegyületek esetén az anyalúg a *cisz* izomerben dúsult, míg a *transz*-forma nagyobb arányban épült be a komplexbe.

Az alkil lánc növekedésével a komplexképződés sztereoszelektivitása nő.

4-28, 4-29 vegyületek négy izomer keverékei. A komplexképződés ez esetben is *transz*-specifikus. Ez esetben is a lánchossz növekedésével (metil, etil) nő sztereoszelektivitás, de nem korlátok nélkül, mivel a 2-*terc*-butil-ciklohexanol esetén már egyáltalán nem történik komplexképződés.

### 4.3 Alternatív módszerek a komplexképzéses reszolálásra

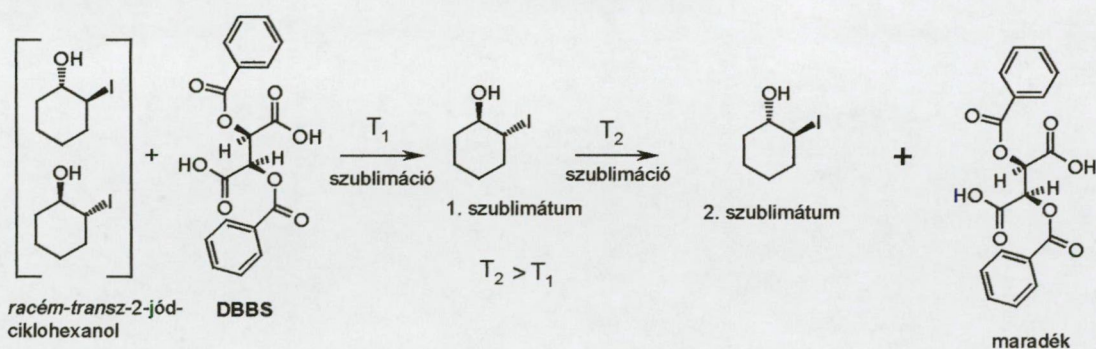
#### 4.3.1 „One-pot” reszolálás szilárdfázisú reakciót követő szublimációval<sup>S39</sup>

Alternatív kivitelezési módokat keresve a komplexképzéses reszolálás végrehajtására felvetődött, hogy a reszolálás szilárd fázisban is kivitelezhető. Célszerűen olyan racemátot



választva, amely szublimálható, közvetlenül a szilárd reakcióelegyből kinyerhetők lehetnek az enantiomerek.

Modellvegyületnek *transz*-2-jód-ciklohexanolt (**4-13**) választottuk, mivel szobahőmérsékleten szilárd (op: 43 °C), szublimálható és hexános szuszpenzióban reszolválható. A **DBBS**-t a *racém* **4-13**-mal elkevertünk különböző 1:2 és 1:4 molaránnyal, majd frakcionált szublimálást végeztünk. Alacsonyabb hőmérsékleten a nem komplexált enantiomer kiszublimálható, amely az (1*R*,2*R*)-enantiomerben dúsabb, míg a hőmérséklet növelésével megindul a komplex bomlása és 100 °C-ig emelve a fenék hőmérsékletet a komplexált enantiomer 1*S*,2*S* izomerben dúsulva távozik. A folyamatot a **4.3.1.1 ábra** mutatja be, az eredményeket a **4.3.1.1 táblázat** foglalja össze.



**4.3.1.1 ábra** *transz*-2-jód-ciklohexanol „one-pot” reszolválása **DBBS**-sel



**4.3.1.1 táblázat** *transz-2-jód-ciklohexanol „one-pot” resolválása DBBS-sel*

Reakcióidő (hét) Mólarány DBBS : 4-13	Szublimáció hőmérséklete °C	Frakciók	Eredmények			
			<i>T</i> (%)	Konfiguráció 4-13	<i>ee</i> (%)	<i>S</i>
(1) <i>1:2</i>	50	1.	30	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>	68	0,20
	50	2.	58	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>	86	0,50
	100	3.	53	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>	80	0,42
(2) <i>1:2</i>	50	1.	56	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>	76	0,42
	50	2.	37	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>	55	0,20
	100	3.	53	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>	46	0,25
(3) <i>1:2</i>	50	1.	10	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>	76	0,08
	50	2.	77	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>	79	0,61
	100	3.	18	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>	72	0,13
(4) <i>1:2</i>	50	1.	15	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>	77	0,12
	50	2.	77	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>	79	0,61
	100	3.	26	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>	58	0,15
(4) <i>1:4</i>	50	1.	34	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>	40	0,14
	50	2.	28	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>	23	0,07
	100	3.	18	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>	92	0,17

A táblázatban megadott adatok nem kevert reakcióelegyre vonatkoznak. Ekkor az egyensúly közel három hét elteltével áll be. Megfigyeltük, hogy amennyiben a szilárd reakcióelegyet 1-2 órán keresztül mozsárban intenzíven dörzsöljük azonos eredményt érhető el. Legnagyobb enantiomertisztaságot a komplexből az 1:4 mólarány (reszolválószer:racemát) esetén lehetett elérni, de mivel ekkor nincs elegendő reszolválószer, hatékony reszolválás nem várható el. Ez az eljárás az általunk ismert legegyszerűbb reszolválás.

**4.3.2 Komplexképzéses reszolválás olvadékban**<sup>S37,S42</sup>

A mentol reszolválása **DBBS**-sel hatékony, de lassú folyamat. Alternatív, gyorsabban kivitelezhető utakat keresve felmerült, hogy közvetítő oldószer nélkül, két fázis helyett egy fázisban, a racemát olvadékában oldott **DBBS**-sel is meg lehetne valósítani a reszolválást.

A mentol enyhén melegítve valóban oldja a **DBBS**-t, az elegyet visszahűtve megindul a komplex kristályosodása, a visszahűlt reakcióelegyből desztillációval kinyerhető a reagálatlan és a komplexált mentol enantiomer. A különböző kezdeti mólarányokkal elért eredményeket a **4.3.2.1 táblázat** foglalja össze.

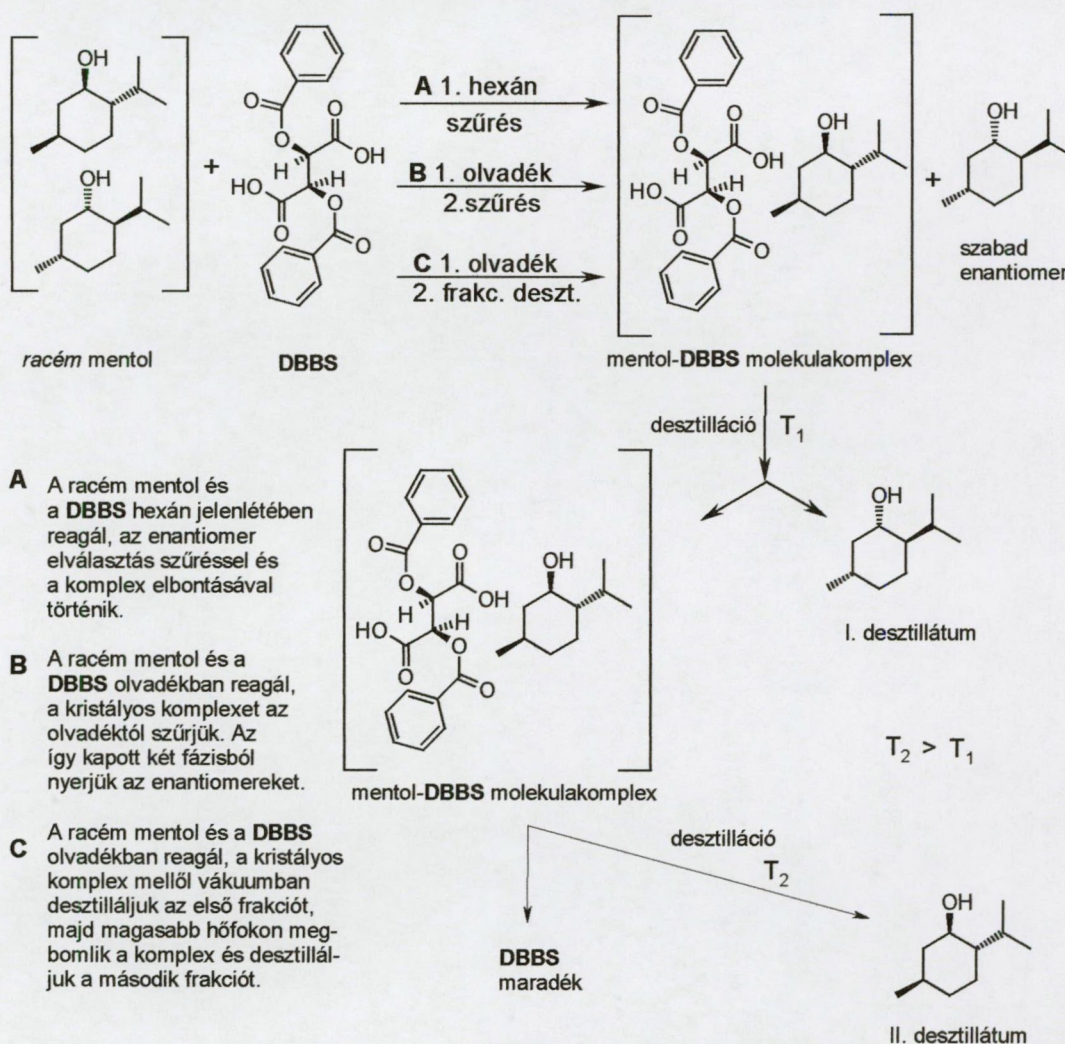


4.3.2.1 táblázat A mentol rezolválása **DBBS**-sel olvadékban

Mólarány DBBS: mentol	Szabad mentol		Mentol komplexből		
	<i>T</i> (%)	<i>ee</i> (%)	<i>T</i> (%)	<i>ee</i> (%)	<i>S</i>
0,2	128,8	8,0	12,0	89	0,11
0,3	156,0	16	30,0	85	0,26
0,4	137,8	28	51,8	76	0,39
0,5	113,4 155,0*	44 24*	72,6 45,0*	63 83*	0,46 0,37*
0,6	124,2	34	56,4	67	0,38
0,7	109,4	30	73,6	44	0,33

\**n*-hexánban elért eredmény

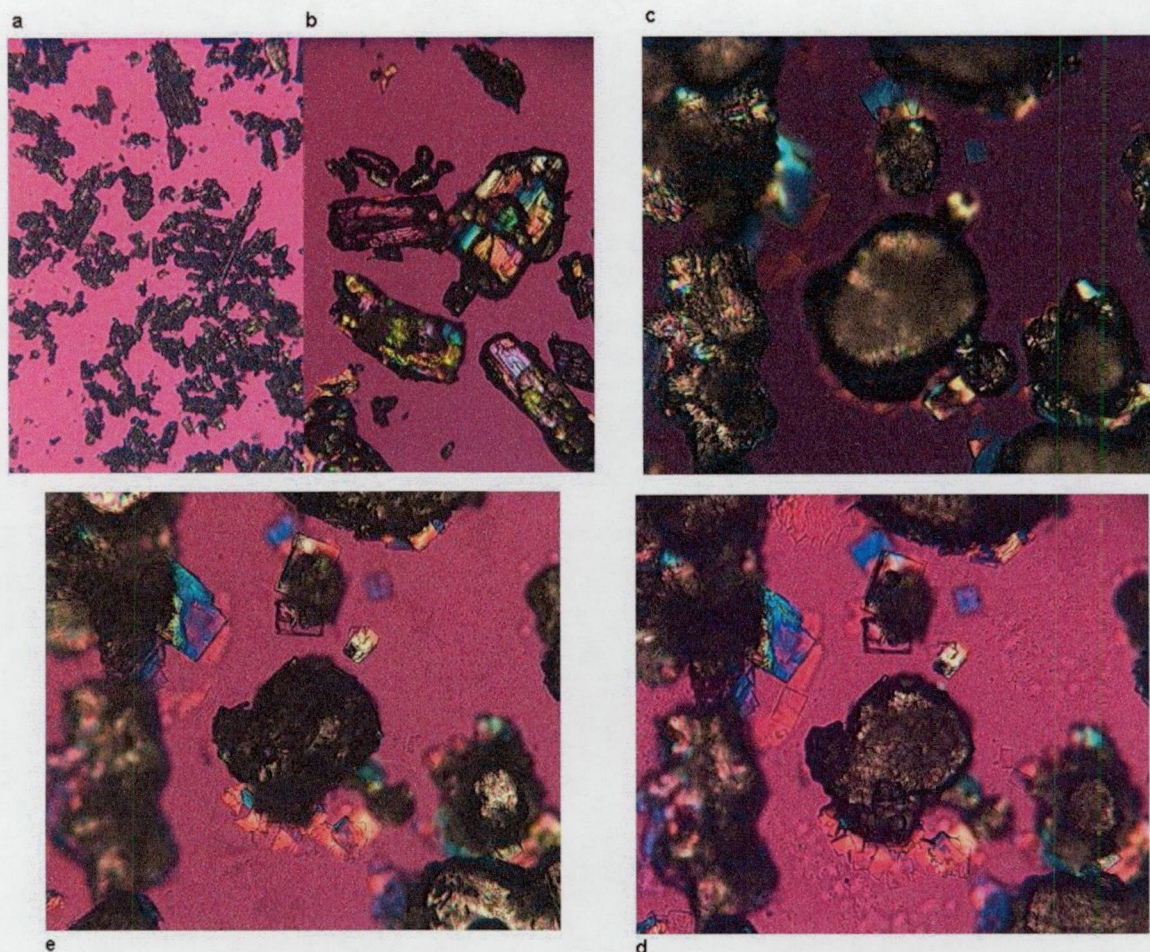
A komplexből felszabadított mentol enantiomertisztasága annál jobb, minél kisebb mennyiségben van jelen a rezolválóagens, de a rezolválhatóság az 1:2 mólaránynál maximális. A rezolválás hatékonyabb, mint hexán alkalmazásánál.

4.3.2.1 ábra Mentol rezolválása **DBBS**-sel, enantiomer elválasztási lehetőségek



A *neo*-mentolt (**4-21**) hexános szuszpenzióban nem lehetett reszolválni, de a fent leírt olvadékos módszerrel meglehetősen hatékony ( $S = 0,34$ ) reszolválást lehetett elérni.

A mentol-DBBS reakcióját olvadék fázisban fénymikroszkóp alatt is tanulmányoztuk (**4.3.2.2 ábra**).



a) DBBS és b) mentol szobahőmérsékleten; 1:1 arányú keverékük c) 63 °C, d) 68 °C és e) 113 °C-on.

#### 4.3.2.2 ábra A mentol-DBBS reakciója fénymikroszkóp alatt

A mentol 32 °C körül megolvad és ebben az olvadékban 60 °C fölé indul meg a komplexképződés. A komplex 90 °C körül kikristályosodik, majd 113 °C fölé megolvad.

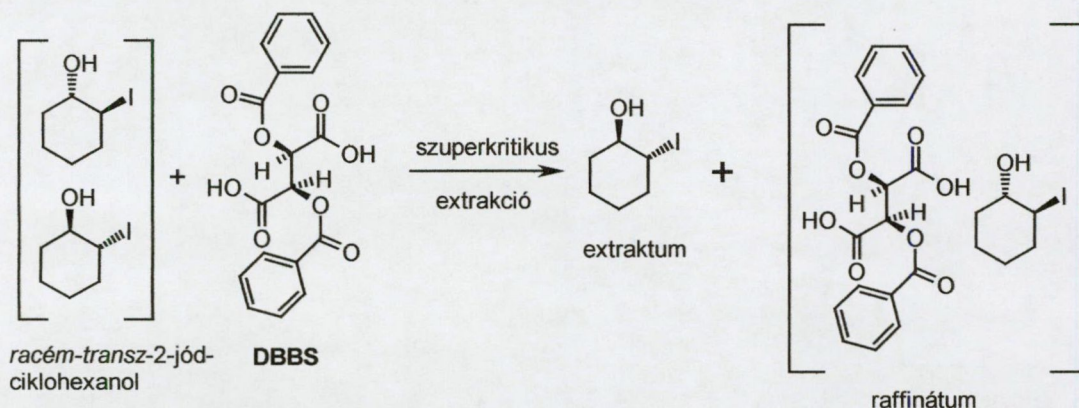
#### 4.3.3 Reszolválás komplexképzést követő szuperkritikus extrakcióval<sup>S15,S43</sup>

Egy másik, a diasztereomer sóképzéses reszolválás során már bevált, alternatív reszolválási módszert is kipróbáltunk, mikor is a reszolválás során keletkezett fázisokat szuperkritikus extrakcióval választottuk szét. A kísérleteket a BME Vegyipari Műveletek Tanszékén Simándi Béla és Keszei Sándor végezték.

A minta előkészítése úgy történt, hogy a reszolválandó alkohol hexános oldatába 4:1, 2:1 illetve 4:3 alkohol:DBBS:H<sub>2</sub>O molaránynak megfelelő mennyiségű reszolválóágenst



szuszpendáltunk. Az oldathoz, inert hordozóként, adott tömegű perfiltet adtunk (a nagyobb fajlagos felület miatt, valamint azért, hogy a **DBBS** el ne tömjön az extraktorban lévő fémszűrőt). A reakcióidő letelte után az *n*-hexánt lepároltuk a szuszpenzióról, és a szilárd maradékot szuperkritikus állapotú széndioxiddal extraháltuk (ld. **4.3.3.1 ábra**). Néhány sikeres kísérlet eredményét a **4.3.3.1 táblázat** foglalja össze. A táblázatban az extraktumban nagyobb arányban jelenlévő enantiomer szerkezeti képletét tüntettük fel.

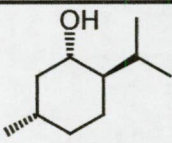
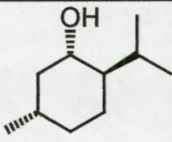
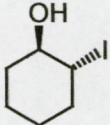


**4.3.3.1 ábra** *transz-2-jód-ciklohexanol szuperkritikus extrakciós resolválása DBBS-sel*

A mentol-**DBBS** komplexből a komplexált mentol teljes egészében eltávozik, ha a szuperkritikus extrakció hőmérsékletét 32 °C-ról 50 °C fölé emeljük 200 bar nyomáson, azonban ezen a hőmérsékleten a szeparátorból a mentol elszublimál, ez készülék probléma, ugyanis a szeparátor hőmérsékletét nem lehetett külön állítani, csak a nyomását. Ez a megfigyelés azt mutatja, hogy ebben az esetben a nagy nyomás hatására csökken a komplexek stabilitása, és a hőmérséklet megfelelő változtatásával a komplexált enantiomerkeverék is kinyerhető a **DBBS** mellől. A stabilabb ciklohexán gyűrűs alkoholt tartalmazó komplexeknél a szuperkritikus extrakcióval elért enantiomer elválasztás az oldószeres extrakciós elválasztás hatékonyságával egyezik meg.



**4.3.3.1 táblázat** *Alkoholok szuperkritikus állapotú széndioxiddal végrehajtott extrakciós resolválása DBBS-sel ( $p = 200$  bar,  $t = 32$  °C)*

Vegyület	Alkohol:DBBS H <sub>2</sub> O mólarány	Idő	Extraktum		
			<i>T</i> (%)	<i>ee</i> (%)	<i>S</i>
	2:1	4 (nap)	85	1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> 11	0,09
	4:3	1 óra	50	1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> 24	0,12
	4:3	2 (nap)	36	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> 87	0,31

**4.4 O,O'-dibenzoil-borkősav-alkohol komplexek egykristály-röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálata<sup>S38</sup>**

Minden resolválási elegyből megkíséreltünk szerkezetvizsgálati célra egykristályokat növesztetni, de ez csak néhány esetben sikerült. Ekkor az egykristályok kiválása mindig a preparatív resolválások anyalúgijából indult meg, de enantiomer összetétele szerint mindig a szilárd fázisban lévő komplexnek felelt meg. Néhány akirális alkohollal képzett komplex szerkezetét is vizsgáltuk.

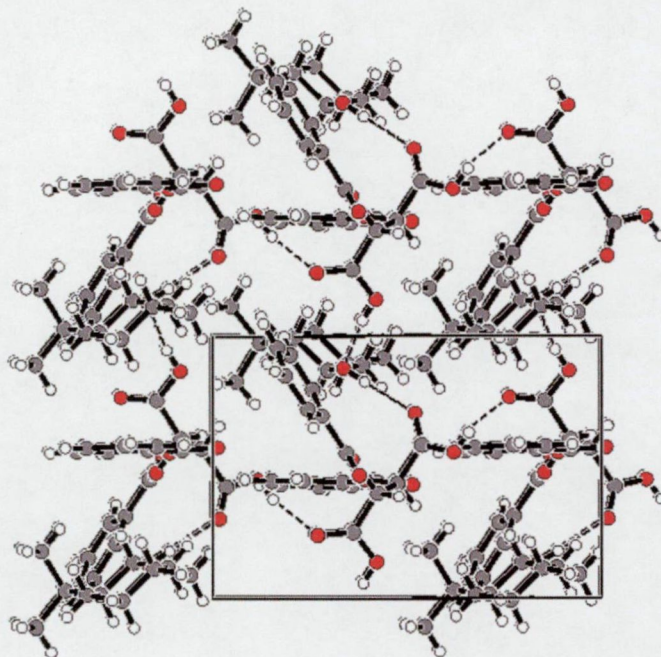
Az egykristály-röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálatok eredménye szerint a **DBBS** különböző alkoholokkal alkotott molekulakomplexei három osztályba sorolhatók. Az **A** osztályba sorolható komplexekben a királis alkohol/**DBBS** mólarány 1:1 (**4.4.1 ábra**), amíg a **B** osztályban az akirális alkohol/**DBBS** arány 2:1 (**4.4.2 ábra**). A **C** osztályba a *racém* alkohol - *racém* **DBBS** molekulakomplexe tartozik, amelyre példa a *racém* 2-metil-ciklohexanol és a *racém* **DBBS** komplexe 2:1 alkohol/**DBBS** sztöchiometriával (**4.4.3 ábra**). A három osztálynak teljesen eltérő kristályszerkezete van, de az egy osztályon belüli intermolekuláris kapcsolatok nagyon hasonlóak, vagy sok esetben az egy osztályon belüli kristályok izostrukturális szerkezetet alkotnak.

Egyik vizsgált komplex sem tartalmazott vizet vagy más vendégmolekulát a megfelelő alkoholtól eltekintve.

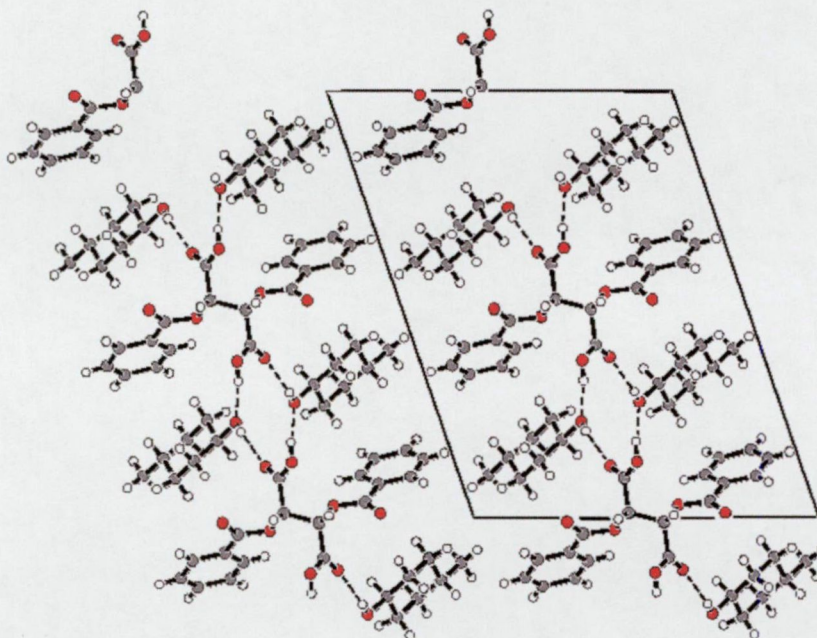


Az **A** osztályba tartozó komplexek a királis alkoholoknak csak az egyik sztereoizomerjét tartalmazzák, annak ellenére, hogy *racém* alkoholból lettek előállítva.

A **C** osztály esetében a kiindulási alkohol *cis*- és *transz* keverék volt, míg a kristály csak a *transz* izomert tartalmazta. Mindhárom szerkezet hidrogénkötés donorban szegény.<sup>87,88</sup>

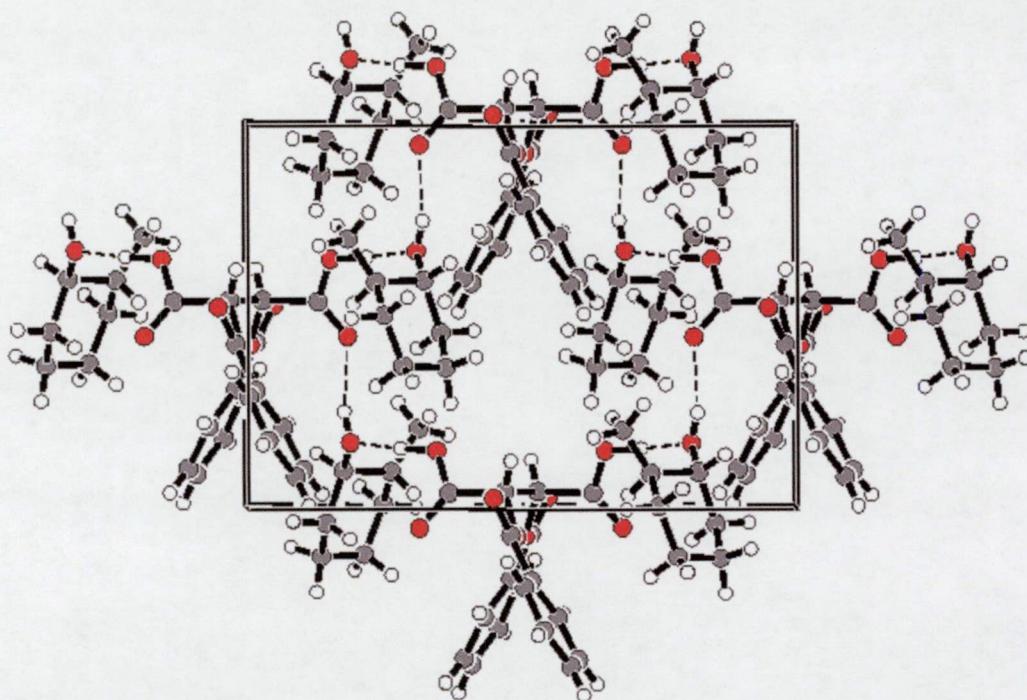


**4.4.1 ábra** Az **A** osztályba tartozó mentol-**DBBS** komplex kristályszerkezete



**4.4.2 ábra** A **B** osztályba tartozó *transz*-4-metil-ciklohexanol-**DBBS** molekulakomplex szerkezete





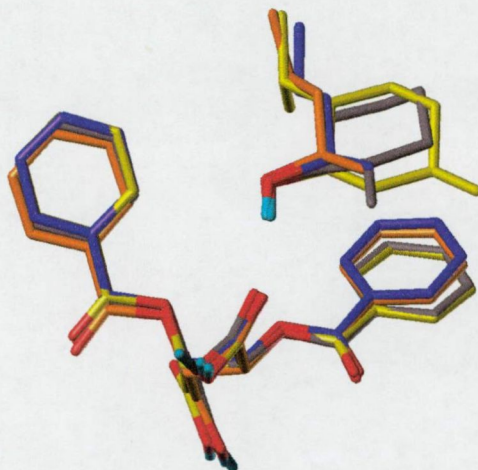
**4.4.3 ábra** *A C osztályba tartozó racém transz-2-metil-ciklohexanol-racém DBBS molekulakomplex szerkezete*

Az **A** osztály szerkezetében (4.4.1 ábra) a borkósav rész fej-láb kapcsolással hidrogénkötésű láncokat alkot, az egyik savas hidrogént a fej és az oxo-oxigént a láb részen felhasználva. Ezek a borkósav láncok további hidrogénhidas keresztkötésű kapcsolatban vannak az alkohol komponens hidroxilcsoportja által.

A kialakult rácsszerkezet megfelelő méretű hidrofób üregeket tartalmaz, amelyet a vendég alkohol hidrofób alkilláncjai töltenek ki. Ahogy változik a vendég alkohol molekula mérete, úgy változik, bizonyos határok között, a gazdamolekula kristályrácsának mérete is. Ez jól megmutatható a mentol → 4-metil-2-pentanol → 2-pentanol sorozaton. Ezek a molekulák szigorúan izostrukturális kristályszerkezetet alkotnak (4.4.4 ábra).







**4.4.4 ábra** A mentol, 2-pentanol, 4-metil-2-pentanol és racém transz-2-metil-ciklohexanol **DBBS** komplexeinek szuperpozíciója

Ezt tükrözi vissza a cellaállandók szisztematikus változása is. A mentoltól a 2-pentanolig a mentol molekula egyes részleteit tüntetjük el, amely a **c** tengely irányába eső cellaállandó csökkenését okozza.

Ha összehasonlítjuk a 4-metil-2-pentanol és a 2-pentanol komplexek kristályszerkezetét, akkor egy kis változást észlelhetünk mind az **a** mind a **b** kristálytengely irányába, mivel az elhagyott metilcsoport párhuzamos az **ab** egységcella átlójával.

A **B** típusú szerkezetekben (4.4.2 ábra) a borkősav részegységek nem kapcsolódnak közvetlenül egymáshoz hidrogénkötéssel, hanem mindig csak az alkoholos hidroxilcsoport közvetítésével.

Az **A** és a **B** osztályba tartozó molekulák kristályai nem alkotnak azonos kristályszerkezetet, azonban a hidrofób üregek falait mindkét esetben a szomszédos **DBBS** molekulák párhuzamosan orientált benzoilcsoportjai hozzák létre. Ez utóbbi tény rávilágít arra, hogy a **DBBS**-sel ellentétben a **BS** miért nem képez komplexet. A **BS** ugyanis nem képes nagy hidrofób felületet nyújtani a szükséges hidrofób rácsüreg számára, míg a hidrofób benzoilcsoportok miatt, a **DBBS** éppen megfelelő erre a célra

A **B** osztály két kisebb alosztályra osztható, amelyek csak a monoklin szög értékének változásában különböznek, a ciklohexanol és 1-metil-ciklohexanol vegyületek sorrendjében nő, és a 4-metil-ciklohexanol esetében kisebb.

Sybyl programot használva<sup>89</sup> molekulamodellező eljárással megpróbáltuk modellezni azt, hogy az akirális alkoholok miért nem képesek felvenni azt a szerkezetet, amelyet a királis alkoholok képeznek a **DBBS**-sel, és fordítva. A modellezés alapján úgy feltételezzük, hogy a királis alkoholok vagy túl nagyok, hogy beleilleszkedjenek a **B** osztály rácsüregébe, vagy



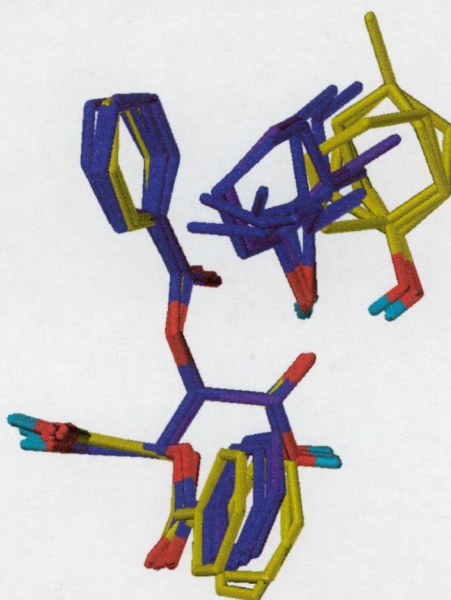
energetikailag kedvezőtlen konformációt kellene felvenniük ahhoz, hogy beleférjenek a **B** típusú gazdarácsba.

A **B** osztályba tartozó kristályrács 2:1 alkohol:DBBS sztöchiometriával alacsonyabb energiájú környezetet biztosít a komplexeknek a sokkal kedvezőbb donor-akceptor arány miatt és jobb lehetőséget nyújt a molekulák hidrofób és hidrofíl részeinek elkülönüléséhez.

Ezt a típusú kristályszerkezetet a királis alkoholok nem tudják létrehozni, ezért más szerkezetű kristályrácsot építenek fel, amelyben képesek zárt szerkezetet létrehozni más sztöchiometriával. Az **A** osztályba sorolható (1:1) komplexeknél az izostrukturalitás foka általában sokkal nagyobb, mint a **B** típusú komplexeknél. Ez visszatükröződik a megfelelő cellaállandók sokkal nagyobb hasonlóságából is.

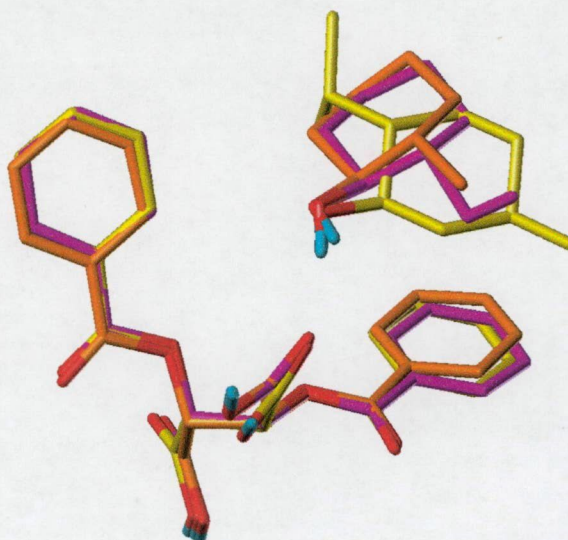
A komplexált molekulákat egymásra helyeztük úgy, hogy a **DBBS**-t használtuk templátnak (4.4.5 ábra). Ez lehetőséget nyújt arra, hogy megvizsgáljuk a vendégmolekula elhelyezkedésének részleteit a gazda molekulához képest.

A **DBBS** molekulák szuperpozíciója a vendégmolekulák következetes szuperpozícióját is eredményezi. Ez azt mutatja, hogy a **DBBS** közel azonos konformációt vesz fel a vizsgált kristályszerkezetek mindegyikében. A vendégmolekulák közel hasonló pozíciót töltenek be az **A** és a **B** osztályon belül, de a két osztály tagjai a **DBBS** karbonilcsoport oxigénatomjának két különböző magányos elektrópárjához kapcsolódnak és két jól meghatározható térrészt töltenek be. A komplexek szerkezetének szuperpozícióját a 4.4.5 ábra mutatja be (sárga színnel az akirális, lila színnel a királis alkoholt tartalmazó komplexeket jelöltük).



**4.4.5 ábra** Az összes általunk meghatározott alkohol-DBBS komplex kristályszerkezetének szuperpozíciója





**4.4.6 ábra** A mentol, *transz*-2-metil- és 2-etil-ciklohexanol-DBBS komplexek szuperpozíciója

Az A osztály két alosztályra osztható. A mentol (**4-20**) által felvett konformációt utánozza a 2-pentanol (**4-3**) és a 4-metil-2-pentanol (**4-4**), míg az optikailag tiszta *transz*-2-metil- és 2-etil-ciklohexanol ciklohexán gyűrűi elcsúsztak a mentolhoz képest (**4.4.6 ábra**). Ez utóbbi két molekula esetében a hidroxilcsoporthoz kapcsolódó szénatom konfigurációja *S* míg a **4-20** és **4-3**, **4-4** esetében *R*.

Érdemes megjegyezni, hogy a *racém* mentol- *racém* DBBS komplex nem kristályosodik centroszimmetrikus tércsoportban (**4.4.3 ábra**). A C2 tércsoport aszimmetrikus egysége a molekulák mindkét enantiomer párját tartalmazza egy lokális szimmetriacentrum két oldalán elrendezve. Ebben a rácsban a *racém transz*-2-metil-ciklohexanol elhelyezkedése hasonló a mentoléhoz, míg az optikailag tiszta *transz*-2-metil-ciklohexanolt tartalmazó komplex az A osztály második alosztályába tartozik (**4.4.4 ábra**). A főbb kristálytani adatokat a **4.4.1 táblázat** foglalja össze.



**4.4.1 táblázat** Az alkohol-**DBBS** komplexek egykristály-röntgendiffrakciós szerkezetmeghatározás adatainak összefoglaló táblázata

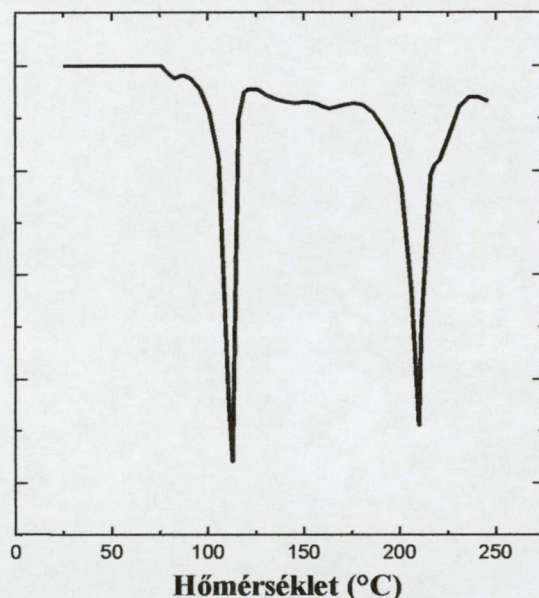
Vendég molekula	Tércsop.	<i>a</i> (Å)	<i>b</i> (Å)	<i>c</i> (Å)	$\beta$ (°)	<i>Z</i>	<i>R</i>	<i>wR</i>	GOF	<i>D<sub>calc</sub></i>
királis alkohol- <b>DBBS</b> komplexek										
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-mentol	P2 <sub>1</sub>	8,738(3)	12,753(5)	13,036(5)	97,66(3)	2	0,0403	0,1254	1,021	1,187
( <i>R</i> )-2-pentanol	P2 <sub>1</sub>	8,523(2)	12,362(5)	11,699(3)	100,93(2)	2	0,0422	0,1569	1,010	1,225
( <i>R</i> )-4-metil-2-pentanol	P2 <sub>1</sub>	8,638(1)	12,522(1)	11,694(1)	99,844(11)	2	0,0489	0,1949	0,957	1,227
<i>transz</i> -(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-metil-ciklohexanol	P2 <sub>1</sub>	8,643(4)	11,821(4)	12,507(6)	102,28(4)	2	0,0654	0,2517	0,979	1,257
<i>transz</i> -(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-etil-ciklohexanol	P2 <sub>1</sub>	8,7651(17)	11,979(3)	12,643(1)	101,085(12)	2	0,0493	0,1827	0,995	1,240
akirális alkohol- <b>DBBS</b> komplexek										
ciklohexanol	C2	18,917(4)	6,455(8)	15,063(4)	122,909(12)	2	0,0786	0,3067	1,055	1,201
<i>transz</i> -4-metil-cyclohexanol	C2	18,793(4)	6,463(4)	14,456(4)	109,047(18)	2	0,0595	0,2284	1,032	1,174
1-metil-ciklohexanol	C2	18,446(2)	7,626(3)	14,2980(17)	123,637(7)	2	0,0710	0,2971	1,025	1,164
racém alkohol-racém <b>DBBS</b> komplex										
racém <i>transz</i> -2-metil-ciklohexanol	C2	14,638(12)	9,911(7)	23,027(4)	101,03(3)	4	0,0535	0,2187	0,946	1,188

A kristályrendszer monoklin mindegyik esetben.



#### 4.5 *O,O'*-dibenzoil-borkősav-alkohol komplexek termikus vizsgálata<sup>S26,S28,S33</sup>

Minden rezolválási kísérlet során keletkezett szilárd fázist termoanalitikai módszerekkel is vizsgáltunk. A **4.5.1 ábra** a mentol-**DBBS** komplex DSC felvételét mutatja.

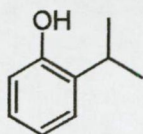


**4.5.1 ábra** *A mentol-DBBS komplex DSC görbéje*

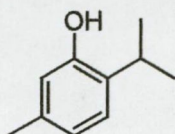
A felvételtől (**4.5.1 ábra**) jól látható, hogy annak ellenére, hogy a rezolválóágenst monohidrát formában reagáltattuk, víz egyáltalán nincs jelen a komplexben. Ezt lehetett megfigyelni a többi komplex esetében is.

Termogravimetriával tovább vizsgáltuk a **DBBS** hidrátját. Az monohidrát esetén 4,78 % vizet kellene tartalmazzon, de ekkora víztartalmat soha sem sikerült meghatároznunk. A kereskedelmi monohidrát 4,48 % vizet tartalmaz, amely például vizes átkristályosításkor veszít víztartalmából (4,02 %).

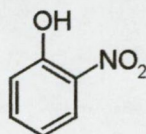
A **DBBS** komplexképző hajlamát akirális alkoholokkal és akirális fenolokkal is vizsgáltuk. Rövid szénatomszámú alkoholok, mint metanol és etanol nem tudnak komplexálódni, de a hosszabb szénláncúak (*izo*-propilalkohol, *terc*-butilalkohol) vagy a ciklohexán gyűrűsök, pl. ciklohexanol vagy egyéb alkil-ciklohexanolok jól komplexálódnak.



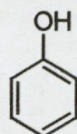
**4-30**



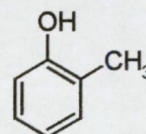
**4-31**



**4-33**



**4-34**



**4-35**



Az öt fenol típusú vegyület közül, csak a fenol (4-34) és a 2-metil-fenol (4-35) alkalmas vendégmolekulának. Érdekes, hogy a timol (4-31) amelynek hidrogénezett származéka a jól komplexálódó mentol, nem képzett komplexet.

A nagyszámú termikus vizsgálat, összhangban a röntgen-diffrakciós szerkezetmeghatározásokkal arra az eredményre vezetett, hogy a **DBBS** legalább három egymástól lényegesen eltérő típusú komplexképzésére képes.

- Királis alkoholokkal és vízzel 1:1 arányú komplexet képez, melyek közül mindig a vízzel képzett a leggyengébb.
- Akirális alkoholokból kettő kötődik meg egy **DBBS** molekulával.
- Fenolok esetén egy fenol molekula képez komplexet két **DBBS**-sel.

#### 4.6 Komplexképzéses reszolválás *O,O'*-di-*p*-toluol-borkósavval<sup>S36</sup>

A **DPTBS** csak két, a fenilcsoporton elhelyezkedő metilcsoportban különbözik a **DBBS**-től.<sup>90</sup> Felmerül a kérdés, hogy ez a kicsiny szerkezeti különbség befolyásolja-e a komplexképződést. Kiválasztottunk három racemátot, mellyel a **DBBS** jó reszolválást adott és ezekkel kíséreltük meg a reszolválást hexános szuszpenzióban. Az eredményeket a 4.6.1 táblázat foglalja össze.

**4.6.1 táblázat** *DPTBS*-sel végzett komplexálási kísérletek összefoglalása (összehasonlításképpen a **DBBS**-sel elért eredményeket is feltüntettük).

Racemát	Szilárd fázis			
		<i>T</i> (%)	<i>ee</i> (%)	<i>S</i>
4-20	<b>DPTBS</b>	16	0,47	0,00076
	<b>DBBS</b>	45	83	0,37
4-4	<b>DPTBS</b>	0	0	0
	<b>DBBS</b>	91	28	0,25
4-13	<b>DPTBS</b>	114	22	0,25
	<b>DBBS</b>	71	61	0,43

Csak 4-13-mal volt érdemleges komplexképződés és sikerül reszolválást is elérni, de hatékonysága kisebb volt a **DBBS**-sel elértnél. A komplex termikus analízise kimutatta, hogy a komplexbe víz is beépül. Ez érdekes, mert mind a **DPTBS**, mind a **DBBS** monohidrát



formában került felhasználásra, de a **DBBS**-sel képzett komplexekben sohasem tudtunk kristályvizet megfigyelni.

A rendkívül kis szerkezeti különbség ellenére két savnak jelentősen eltérő komplexképző tulajdonsága van. A **DPTBS** kevésbé erős kötést tud létrehozni, ami a kisebb hatékonyságú reszolválásban is megmutatkozik.



5 Enantiomertisztítás királis segédanyag nélkül<sup>S20</sup>

A királis vegyületek előállítását célzó kémiai eljárások, mint a reszolválás és az aszimmetrikus szintézis első lépésben rendszerint nem a tiszta enantiomerhez, hanem enantiomerek keverékéhez vezetnek, amelyekből az optikailag tiszta enantiomer előállítása mind laboratóriumi, mind ipari méretben egyaránt fontos feladat.

Az enantiomerkeverékekből a tiszta enantiomerek kinyerhetőek valamely királis ágens segítségével, azaz újrareszolválással, vagy királis segédanyag nélküli enantiomertisztítással (enantiomeric enrichment), amely sokszor a legegyszerűbb út a tiszta enantiomerek előállítására. Az enantiomertisztítás történhet segédanyag nélkül, vagy valamely akirális reagenssel való (részleges vagy teljes) származékképzéssel. A származékképzést, amennyiben lehetséges, célszerű sóképzéssel megvalósítani, mivel az enantiomerek visszanyerése a sóból lényegesen egyszerűbb, mint például egy kovalens vegyületből. Amennyiben a nem racém enantiomerkeverék két fázis közötti megoszlását idézzük elő, úgy eltérő összetételű enantiomerkeverékekhez juthatunk. Legkedvezőbb esetben a tiszta enantiomer és a racém hányad két különböző fázisba kerül.

Az enantiomertisztítás legáltalánosabban alkalmazott módja a frakcionált kristályosítás, de számos alternatív enantiomer elválasztási technika alkalmazása is lehetséges, melyek egyéb fázisátmeneteken alapulnak. A módszereket zömében csoportunk dolgozta ki, az 5.1 táblázatban foglaltuk őket össze.

5.1 táblázat      *Lehetséges fázisegyensúlyok a királis segédanyag nélküli enantiomertisztítás során*

1. fázis	2. fázis	Elválasztás módja
szilárd	folyadék (olvadék)	kristályosítás olvadékból <sup>91</sup>
szilárd	folyadék (oldat)	kristályosítás oldószerből <sup>92,93</sup>
szilárd	gőz	szublimálás <sup>94,95</sup>
folyadék	gőz	desztilláció <sup>96</sup> , <sup>SR57</sup>
folyadék	folyadék	extrakció <sup>96</sup>
szilárd	szilárd	flotálás <sup>S6,S40</sup>

Az alternatív megoldásoknak számos technológiai és technikai előnye lehet a frakcionált kristályosítással szemben, amelyek közül egyik legfontosabb az oldószer



mennyiségének csökkentése vagy teljes elhagyása. Ez nemcsak anyagköltség csökkentést eredményez, hanem kiküszöbölheti az oldószer okozta környezeti problémákat is.

Az Enantiomer című folyóirat felkérésére egy rövid összefoglalót írtunk a témáról.<sup>S20</sup> Ebben bevezettük az enantiomer elválasztások jellemzésére az *EEE* (Efficiency of the Enantiomeric Enrichment) mérőszámot. Az *EEE* mérőszám megadja az enantiomer tartalom dúsulását a kiindulási enantiomerkeverék enantiomer tartalmához viszonyítva (**5.1 egyenlet**).

$$EEE = \frac{ee_e r}{ee_o} \quad \text{5.1 egyenlet}$$

ahol:  $ee_e$  az enantiomer felesleg a dúsult fázisban [%]

$ee_o$  az enantiomer felesleg a kiindulási enantiomerkeverékben [%]

$r$  a dúsult és a kiindulási fázis aránya [%].

Az *EEE* értéket csak a dúsult fázisra lehet számítani ( $ee_o < ee_e$ ), így értelmezési tartománya 0-tól 100-ig terjed. Például  $EEE = 90$  azt jelenti, hogy a kiindulási enantiomerkeverék enantiomer feleslegének 90 %-a átment a dúsult fázisba.

Jelen dolgozatban két új enantiomertisztítási módszert ismertetünk (**5.1 és 5.2 fejezet**), valamint összehasonlítjuk az enantiomertisztítási módszereket az **MA** példáján (**5.3 fejezet**).

## 5.1 Enantiomerkeverékek dúsítása a racemát és az enantiomerek sűrűségkülönbsége alapján<sup>S6,S40</sup>

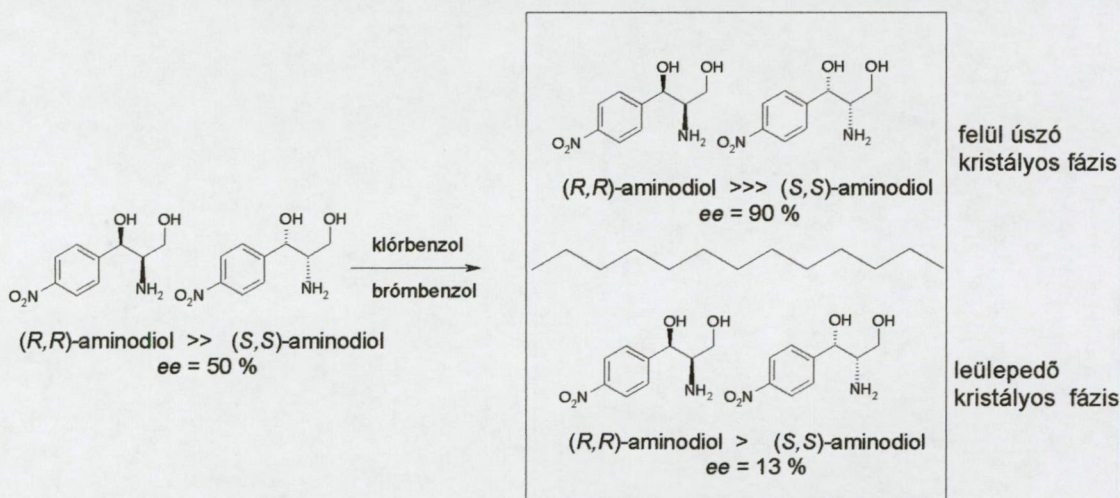
Molekulavegyület-képző enantiomerkeverékek esetén a racemát és a tiszta enantiomerek sűrűsége sokszor eltérő, ezért elvileg ezen különbség alapján is elválaszthatóak. Kristályok sűrűségét szokás úgy is meghatározni, hogy két eltérő sűrűségű inert oldószer keverési arányát addig változtatjuk, amíg a kristályszemcse lebegni kezd. Ez adta az ötletet, hogy a racemát és az enantiomer sűrűsége közé eső sűrűségű oldószerrel megkísérljük az enantiomer elválasztását. A megfelelő inert, egymással elegyedő és nagy sűrűségkülönbségű oldószerként klór-benzolt ( $d = 1,106$  g/ml) és bróm-benzolt ( $d = 1,495$  g/ml) használtunk. Néhány ilyen kísérlet eredményét az **5.1.1 táblázat** mutatja be.



### 5.1.1 táblázat *Enantiomer dúsítás a sűrűségkülönbség kihasználásával*

	$ee_0$  (%)	Felül úszó kristályos fázis		Leülepedő kristályos fázis		$EEE$
		$ee_0$ (%)	$T$ (%)	$ee$ (%)	$T$ (%)	
FEA- hidrogén fumarát	50	45	64	61	34	41,5
	70	57	48	75	50	53,6
aminodiol	50	90	44	13	55	79,2

A táblázatban összefoglalt adatok mutatják, hogy tényleg lehetséges ily módon enantiomer elválasztást elérni. Az 1-(4-nitrofenil)-2-amino-1,3-propándiol (aminodiol) esetén nagy *EEE* értéket kaptunk. Az  $\alpha$ -fenil-etilamin-hidrogénfumarát esetén kisebb az elválasztás hatékonysága. Érdekes, hogy ezen esetben az enantiomer dúsulás az alsó fázisban következett be, tehát a racemátnak kisebb a sűrűsége, mint az enantiomernek, ami ritka, mert az ellentétes abszolút konfigurációjú enantiomerek egymást kiegészítve rendszerint szorosabban tudnak a kristályban elrendeződni, ami az enantiomernél nagyobb sűrűséggel jár együtt.<sup>102</sup>



**5.1.1 ábra** *A sűrűségkülönbségen alapuló enantiomer tisztítás vázlata*

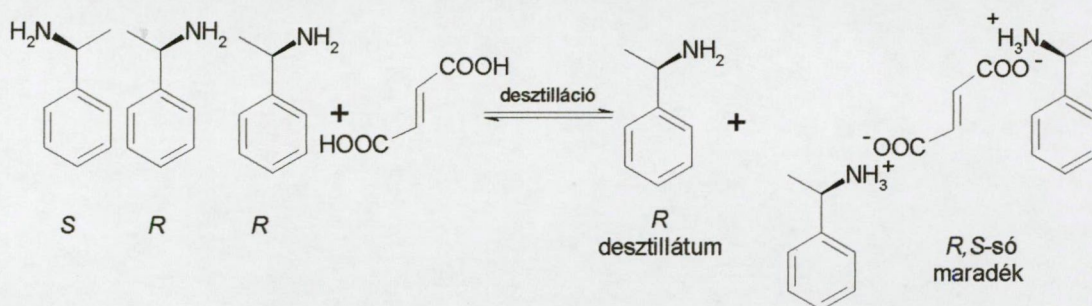
Teljes elválasztást egyik esetben sem sikerült elérni, ami azt mutatja, hogy még a finoman elporított kristályok is mindig az enantiomer és a racemát kristályainak az aggregátumai. A részecskeméret csökkentésével elvileg javítani lehetne az elválasztás hatékonyságát, de ennek az szab határt, hogy a részecskeméret csökkenésével négyzetesen nő az elválasztási idő. Az elválasztás nagy léptékben sokkal könnyebben végrehajtható, mint laboratóriumi méretben, az alkalmazott oldószer szűréssel visszanyerhető, és újból



felhasználható, ezért ez az új módszer alkalmas környezetbarát, ipari eljárások megvalósítására.

## 5.2 Enantiomertisztítás részleges sóképzést követő desztillációval<sup>S9,S29,S32</sup>

A folyékony enantiomerkeverékek a hagyományos kristályosításon alapuló enantiomer elválasztásra alkalmatlanok. A folyadékok tisztítására rendszerint alkalmazott desztilláció pedig nem alkalmas enantiomer elválasztásra, mert enantiomerkeverékek egyszerű desztilláció során gyakorlatilag nem változtatják enantiomer összetételüket. Folyékony halmazállapotú anyagok esetén tehát először valamely akirális reagenssel szilárd származékot, legtöbbször sót szoktak képezni és ezt tisztítják frakcionált kristályosítással. Felmerül a kérdés, hogy szükség van-e ekvivalens mennyiségű akirális adalékra, vagy elegendő kevesebb, célszerűen az optikailag tiszta- vagy a racém-hányaddal ekvivalens mennyiségű akirális só képzése is az elválasztáshoz. Ilyen esetekben a részlegesen képzett szilárd halmazállapotú akirális só mellől a folyékony halmazállapotú reagálatlan enantiomert célszerűen desztillációval lehet elválasztani. Ilyen jellegű elválasztási kísérletet –tudomásunk szerint- még nem írtak le, ezért célul tűztük ki ilyen folyamatok részletesebb vizsgálatát. Modellvegyületként **FEA**-t használtunk, akirális sóképzőként pedig akirális dikarbonsavakat.



**5.2.1 ábra** Részleges sóképzést követő desztillációs enantiomer tisztítás vázlata

Négy akirális dikarbonsav alkalmazásával bebizonyítottuk, hogy ily módon valóban lehet enantiomer elválasztást elérni és az eljárás előnye lehet, hogy a frakcionált kristályosításhoz képest lényegesen kisebb a készülék térfogat igénye.

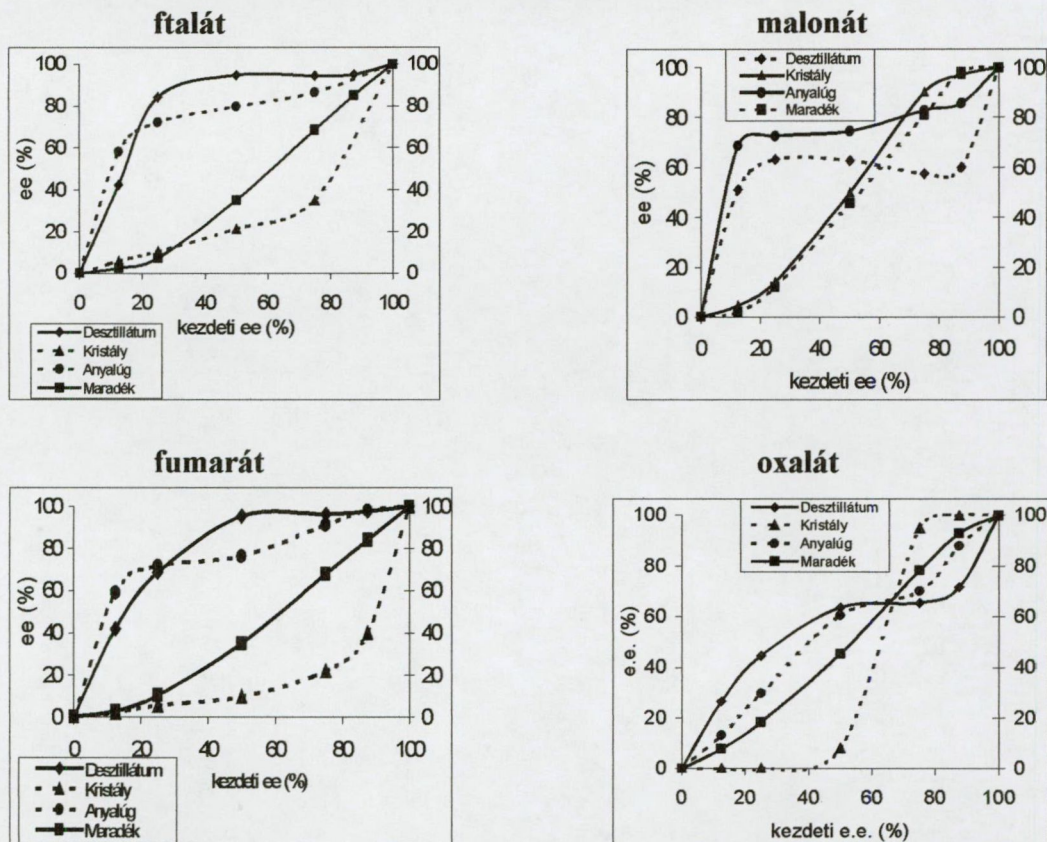
Később részletesebben is vizsgáltuk a folyamatot, összehasonlítva a részleges sóképzést követő desztillációs módszert, a részleges sóképzést követő extrakciós és a teljes sóképzést követő frakcionált kristályosításos módszerrel. Részleges sóképzést követő desztilláció során, fumársav és ftálsav alkalmazásakor mindig a desztillátumban kaptunk enantiomer dúsulást, míg malonsav és oxálsav esetén, az hogy melyik fázisban kaptunk enantiomer dúsulást,



függött a kiindulási enantiomer összetételtől (5.2.1 ábra). Amikor a részleges sóképzés után nem desztillációt (szilárd-folyadék fázisválasztás) alkalmaztunk, hanem két nem elegyedő oldószer pár közötti megoszlással (víz-diklór-metán) próbáltunk enantiomer elválasztást elérni, azt tapasztaltuk, hogy a vizes fázisba került akirális só és a szerves fázisban oldódott szabad bázis enantiomer összetétele gyakorlatilag megegyezik. Úgy tűnik, hogy a folyadék-folyadék fázisátmenet ebben az esetben nem elegendő, legalább az egyik fázisnak lehetőleg szilárdnak kell lenni a sikeres enantiomer elválasztáshoz.

A teljes sóképzést követő frakcionált kristályosítás során elért enantiomer dúsulási eredmények azonban nagymértékben hasonlítottak a részleges sóképzést követő desztillációval elért értékekhez (5.2.2 ábra).

A desztillációs és átkristályosítási görbék lefutása nagyon hasonló, az összetartozó enantiomertisztaság görbe párok (desztillátum- desztillációs maradék, kivált só-anyalúgban maradt só) metszéspontja egymáshoz rendkívül közel esik. Ezen hasonlóság arra enged következtetni, hogy a részleges sóképzést követő desztillációval történő enantiomer dúsítás során a szilárd fázisnak van döntő szerepe, melynek összetétele gyakorlatilag megegyezik a frakcionált kristályosításos elválasztás szilárd fáziséval.

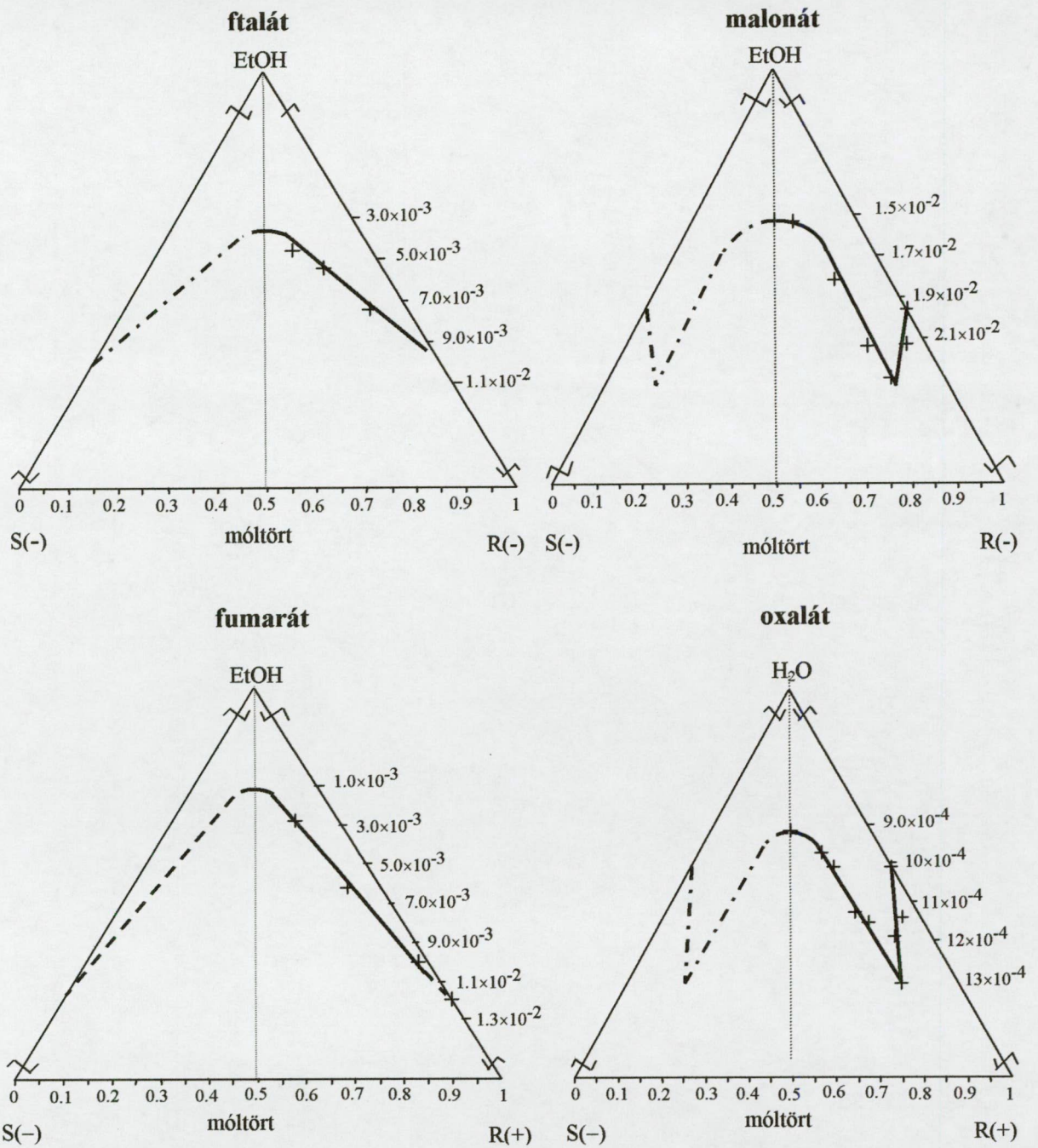


5.2.2 ábra

Az  $\alpha$ -fenil-etilamin enantiomerkeverékek részleges dikarbonsavas sóinak desztillációval és átkristályosítással történő elválasztása



Ezen következtetés ellenőrzésére kimértük a négy semleges só oldhatósági háromszögdiagramját etanolban, ill. oxálsavas só esetén vízben (5.2.3 ábra).



**5.2.3 ábra** Az  $\alpha$ -fenil-etilamin dikarbonsavakkal képzett sóinak oldhatósági háromszögdiagramjai



Az oldhatósági háromszögdiagramokból látszik, hogy mind a négy só racém molekulavegyületet képez. Az oxál- és malonsavas valamint a fumar- és ftálsavas sók háromszögdiagramja nagyon hasonló, megegyezően az enantiomer dúsítási kísérleteknél tapasztaltakkal.

Az oxálsavas só eutónikus pontja  $x = 0,82$ , a malonsavas sóé  $x = 0,85$  móltörtnél figyelhető meg. Ezen savak enantiomer dúsításhoz való alkalmazásakor a desztillátum és a maradék görbék, ill. a kivált kristály és anyalúg enantiomertisztaság görbék metszéspontja az eutónikus pont összetételének megfelelő helyen található.

A fumar és ftálsavas sók is molekulavegyület-képzőek, csak ezek esetében a racemát sokkal stabilabb elrendeződést vesz fel, uralja gyakorlatilag a teljes koncentráció tartományt, eutónikus pont gyakorlatilag nem figyelhető meg. Nyilvánvalóan itt is létezni kell eutónikus pontnak, azonban, ezen esetekben ez 0,99-1 -es móltört között helyezkedik el, amely tartomány szűkebb, mint az enantiomer dúsítási kísérleteink hibája. Belátható, hogy a gyakorlati elválasztások esetében az ilyen jellegű viselkedés a kívánatos, mert az, hogy melyik fázisban kapjuk a dúsulást, gyakorlatilag nem függvénye a kiindulási összetételnek.

A frakcionált kristályosítást konglomerátum-képző enantiomerek ill. akirális sóik esetén célszerű választani, mivel ekkor a kikristályosodó szilárd fázisban lehet enantiomer dúsulást elérni. Részleges sóképzést követő desztillációs enantiomer elválasztás molekulavegyület-képző akirális sók esetében kedvező, mivel ekkor desztillációs maradékként kapjuk a molekulavegyületet, azaz a racemátot, míg a desztillátum nemcsak enantiomer tartalmában dúsul, hanem a kiindulási enantiomerkeverék egyéb esetleges szennyező összetevőitől is mentesül. Amennyiben az akirális ágenssel képzett molekulavegyület nem kellően stabil (eutónikus összetétel  $x = 0,5 - 0,95$ ), akkor célszerű az akirális ágens változtatásával stabil molekulavegyületet létrehozni.

### 5.3 Enantiomertisztítási módszerek összehasonlítása az *N*-metamfetamin példáján<sup>S34</sup>

A legtöbb enantiomer elválasztással foglalkozó cikkben nem vagy csak röviden térnek ki az enantiomertisztításra. Célul tűztük ki, hogy egy jól ismert enantiomerkeverék példáján, kipróbáljuk az elvileg számba jöhető összes preparatív léptékű enantiomertisztítási eljárásokat, annak érdekében, hogy összehasonlítható eredményeket kapjunk. Modellvegyületként a MA-t választottuk.

A MA legegyszerűbb akirális sója a sósavas só, mely egy jól tanulmányozott konglomerátum-képző vegyület. Ekvivalens mennyiségű sósavval képzett só esetén a



frakcionált kristályosítást és a szublimációt vizsgáltuk. Az **5.1 fejezetben** ismertetett fajsúlykülönbségen alapuló elválasztás itt nem jöhetett szóba. A rendszer valóban konglomerátumtól elvárhatóan viselkedett, frakcionált kristályosításkor a dúsulást a kivált sónál, míg szublimációnál a maradékban kaptuk. Bár a szublimációs maradék enantiomertisztasága volt a legmagasabb, a frakcionált kristályosítás volt a hatékonyabb.

A nem ekvivalens akirális ágenssel végzett kísérleteket kétféle módon viteleztük ki. **B** keverék esetén az akirális ágens (HCl) az enantiomer felesleggel, míg **C** keverék esetén a racém hányaddal volt ekvivalens. Az elválasztásra kristályosítást, desztillációt, extrakciót és eddig még le nem írt részleges sóképzést követő vízgőz desztillációs módszert próbáltuk ki. Az enantiomer dúsulást minden esetben abban a fázisban kaptuk, amelybe a sósavas só átkerült, ami összhangban van a só konglomerátum-képző jellegével. **C** keverékben mindig magasabb enantiomertisztaságúra dúsult fel a **MA.HCl**, de mivel az akirális sóképző nem volt elegendő mennyiségben, így a nagy enantiomertisztasággal elkülönült fázisokba a magasabb enantiomertisztaság ellenére kevés anyag jutott. A **B** keverék esetén volt legnagyobb az enantiomer elválasztás hatékonysága. Az, hogy a vízgőzdesztillációs és extrakciós kísérlet hatékonysága kicsi volt, az itt is megmutatta, hogy szilárd fázis jelenlétében hatékonyabb enantiomer dúsulásra számíthatunk.

Figyelemre méltó, hogy a nem ekvivalens mennyiségű akirális ágens alkalmazásakor lényegesen hatékonyabb volt az enantiomer dúsulás, mint az ekvivalens mennyiségű akirális ágens alkalmazásakor. Ez alapján levonhatjuk azt a következtetést, hogy a nem ekvivalens mennyiségű akirális ágens alkalmazásának nemcsak az az előnye, hogy kevesebb reagens szükséges, de még ennél is fontosabb, hogy hatékonyabb enantiomer dúsulás várható.



**5.3.1 táblázat** *N*-metamfetamin enantiomerkeverékek enantiomer tisztítása ekvivalens mennyiségű akirális ágenssel vagy anélkül

<i>Módszer</i>	MA ( <i>ee</i> <sub>0</sub> : 73,3 %)			A keverék ( <i>ee</i> <sub>0</sub> : 73,3 %)		
	<i>ee</i> (%)	<i>T</i> (%)	<i>EEE</i>	<i>ee</i> (%)	<i>T</i> (%)	<i>EEE</i>
DESZTILLÁCIÓ						
maradék	73,3	25,0	-		-	-
desztillátum	73,3	70,0	-	-		
EXTRAKCIÓ						
szerves fázis	73,3	60,0	-		-	-
vizes fázis	73,3	35,0	-	-		
KRISTÁLYOSÍTÁS						
kivált anyag		-	-	93,6	41,5	53,0
anyalúg	-			60,3	57,5	-
SZUBLIMÁLÁS						
szublimátum		-	-	71,2	89,0	-
maradék	-			97,9	10,5	14,0

**5.3.2 táblázat** *N*-metamfetamin enantiomerkeverékek enantiomer tisztítása nem ekvivalens mennyiségű akirális ágenssel vagy anélkül

<i>Módszer</i>	B keverék ( <i>ee</i> <sub>0</sub> : 76,1 %)			C keverék ( <i>ee</i> <sub>0</sub> : 84,6 %)		
	<i>ee</i> (%)	<i>T</i> (%)	<i>EEE</i>	<i>ee</i> (%)	<i>T</i> (%)	<i>EEE</i>
KRISTÁLYOSÍTÁS						
kivált anyag	94,9	80,0	99,8	97,9	20,0	23,1
anyalúg	0,9*	20,0*	-	81,2*	80,0	-
DESZTILLÁCIÓ						
maradék	92,1	78,5	95,0	95,6	20,0	22,6
desztillátum	0,0	19,5	-	81,7	77,5	-
VÍZGŐZ						
DESZTILLÁCIÓ						
maradék	76,3*	82,5*	82,7	90,3*	20,0*	21,3
desztillátum	75,3	17,5	-	82,7	80,0	-
EXTRAKCIÓ						
szerves fázis	73,8	18,0	-	83,1	81,0	-
vizes fázis	76,6*	82,0*	82,5	90,6*	19,0*	20,3

\*Az enantiomer egyensúlyból számítva



## 6 Enantiomerek vizsgálata

### 6.1 Az $\alpha$ -fenil-etilamin akirális dikarbonsavakkal képzett sóinak vizsgálata

A FEA a leggyakrabban alkalmazott szintetikus bázikus resolválóágens, resolválási és enantiomertisztítási kísérleteink gyakori modellvegyülete. Már Ph.D. dolgozatomban is külön fejezetben foglalkoztam vele. Ott többek között beszámoltam a borostyánkősavas és a maleinsavas savanyú só kristályszerkezetéről.<sup>SR48</sup> A savanyú sók szerkezetének kutatását tovább folytattuk annak reményében, hogy közelebb kerüljünk annak az enantiomerek körében mindig érdekes problémának a megválaszolásához, hogy milyen paraméterek befolyásolhatják a konglomerátum- illetve molekulavegyület-képződési hajlamot. Ez gyakorlati szempontból is fontos kérdés, különösen azért, mert konglomerátum-képző racémátok akár királis resolválóágens nélkül is resolválhatóak indukált kristályosítással.<sup>97,98,99</sup>

Az indukált kristályosítási technológia azon alapszik, hogy racém, vagy az egyik enantiomerból némi felesleget tartalmazó kiindulási oldatból, az egyik vagy a feleslegben lévő enantiomerrel beoltva a rendszert az oltókristállyal megegyező kiralitású kristályok kiválása várható.<sup>SR59</sup> A módszer jelentős előnye, hogy nem igényel külső királis ágenszt, ami nemcsak anyagköltség megtakarítást eredményez, de szükségtelenné válik a resolválóágens elválasztásának lépése is, különösen ipari méretekben jól méretnövelhető, automatizálható. A módszer korlátja, hogy a kristályosítást viszonylag alacsony termelésnél le kell állítani, valamint, hogy csak konglomerátum-képző enantiomerek esetén alkalmazható.

Amennyiben az ily módon elválasztani kívánt enantiomer nem kristályos, vagy nem konglomerátum formájában kristályosodik, érdemes megpróbálni valamely akirális ágenssel szilárd, konglomerátum-képző származékot előállítani.

Statisztikai és krisztallográfiai megfontolások is azt mutatják, hogy a molekulavegyület-képződési hajlam lényegesen erősebb az enantiomerek között, mint a konglomerátum-képző hajlam.<sup>100,34,35</sup> Ennek szisztematikus vizsgálatához a FEA-t kilenc különböző akirális dikarbonsavval reagáltattuk savanyú só képzés céljából (ld. 6.1 táblázat).





6.1 táblázat Az  $\alpha$ -fenil-etilamin akirális dikarbonsavakkal képzett savanyú sói

Dikarbonsav	(R)-FEA só sűrűsége (g/ml)	racém-FEA só sűrűsége (g/ml)	(R)- és racém-FEA só IR spektruma
	Semleges só képződött		
	1,305	1,320	különböző
	1,301	1,301	azonos
	1,271	1,237	különböző
	1,309	1,256	különböző
	1,281	1,281	azonos
	1,228	1,192	különböző
	1,185	1,179	különböző
	1,320	1,317	különböző

6.1.1 Az  $\alpha$ -fenil-etilamin oxálsavas semleges sója<sup>S5</sup>

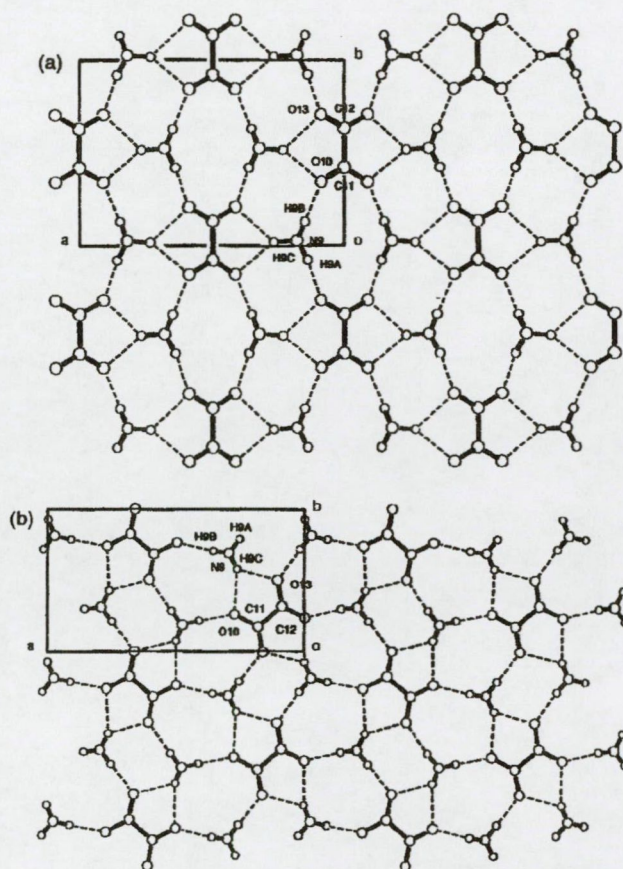
Míg a hosszabb szénláncú akirális dikarbonsavakkal a savanyú só könnyen képződik, több különböző módon megkísérelve sem tudtunk az oxálsavval savanyú sót képezni, mindig semleges só képződött, jelentős hőfejlődés mellett. Fiziko-kémiai vizsgálatokat végeztünk mind az tiszta enantiomerból mind a racemátból képzett sókon (IR, TG, DSC, oldhatóság mérés), melyek bizonyították, hogy a só racém molekulavegyületet képez. A sók olvadási fázisdiagramja nem volt megszerkeszthető a termikus bomlás miatt. Az oldhatósági háromszögdiagram kimérésével meghatározott eutónikus összetétel ( $x = 0,83$ ) gyakorlatilag megegyezik azzal az összetétellel, amelynél a preparatív enantiomertisztítás során az izomer dúsulás megváltozik (lásd 5 fejezet).

Meghatároztuk egykristály-röntgendiffrakciós technikával mindkét só szerkezetét. Az (R)- $\alpha$ -fenil-etilammonium-oxalát (OARPOX) a C2 tércsoportban kristályosodik [ $a = 10,786(1) \text{ \AA}$ ,  $b = 7,4300(6) \text{ \AA}$ ,  $c = 11,4930(7) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 98,661(6)^\circ$ ;  $Z = 4$ ;  $R = 0,060$ ], míg az



(*R,S*)- $\alpha$ -fenil-etilammonium-oxalát (RACPOX) a  $Pca2_1$  térctsoportban [ $a = 12,237(4)$  Å,  $b = 6,786(5)$  Å,  $c = 21,859(4)$  Å;  $Z = 4$ ;  $R = 0,071$ ].

A hidrogénkötések Etter féle<sup>101</sup> leírása szerint a két só hidrogénkötés rendszere a következő módon írható le: OARPOX [ $N1 = C_2^2(7) R_4^4(12) R_1^2(5) R_2^4(8) N2 = R_4^2(8) C_4^4(12)$ ]; RACPOX [ $N1 = C_4^4(14) C_4^4(12) R_1^2(5) R_2^4(8) N2 = R_4^2(8) R_4^3(10) C_2^2(6)$ ].



### 6.1.1 ábra

Az (*R*)- $\alpha$ -fenil-etilammonium-oxalát (a) és (*R,S*)- $\alpha$ -fenil-etilammonium-oxalát (b) hidrogénkötéseinek ábrája

Látható, hogy a hidrogénkötések a két szerkezetben sok hasonlóságot mutatnak (6.1.1 ábra). A két rövid normál hidrogénkötés és a két hosszabb kettéágazó hidrogénhid az RACPOX szerkezetében erősebb kölcsönhatásokat eredményez, azaz nagyobb stabilitást, mint az egy rövid kettéágazó és két hosszabb normál hidrogénhid az OARPOX szerkezetében.

A RACPOX szerkezete érdekes példa arra, hogy egy racém molekulavegyület kristályosodhat kristallográfiai szimmetriacentrumot nem tartalmazó kristályrendszerben is.



### 6.1.2 Az $\alpha$ -fenil-etilamin savanyú sóinak vizsgálata<sup>S3,S4,S18</sup>

A többi nyolc akirális dikarbonsavval savanyú só képződött. Mindegyik formának meghatároztuk sűrűségét, IR spektrumát és mindegyikből megkíséreltünk egykristályokat növesztetni a röntgendiffrakciós-szerkezetvizsgálathoz. Mindkét mérési módszer azt jelezte, hogy csak a borostyánkősavas és az itakonsavas savanyú só képez konglomerátumot, a többi molekulavegyületet. Wallach<sup>102</sup> még 1895-ben közölte sejtését, hogy a racém molekulavegyületek kristályainak -a két egymást kiegészítő kiralitású enantiomer szorosabb elhelyezkedési lehetősége miatt- várhatóan nagyobb a sűrűsége, mint az optikailag tiszta formáé. Jacques<sup>5</sup> és Brock<sup>34</sup> elméleti alapon szintén erre a következtetésre jutottak. Ezzel szemben érdekes, hogy az általunk talált hat molekulavegyület esetén ötnél az optikailag tiszta forma sűrűsége a nagyobb, és csak a legrövidebb láncú malonsav esetén igaz a Wallach szabály.

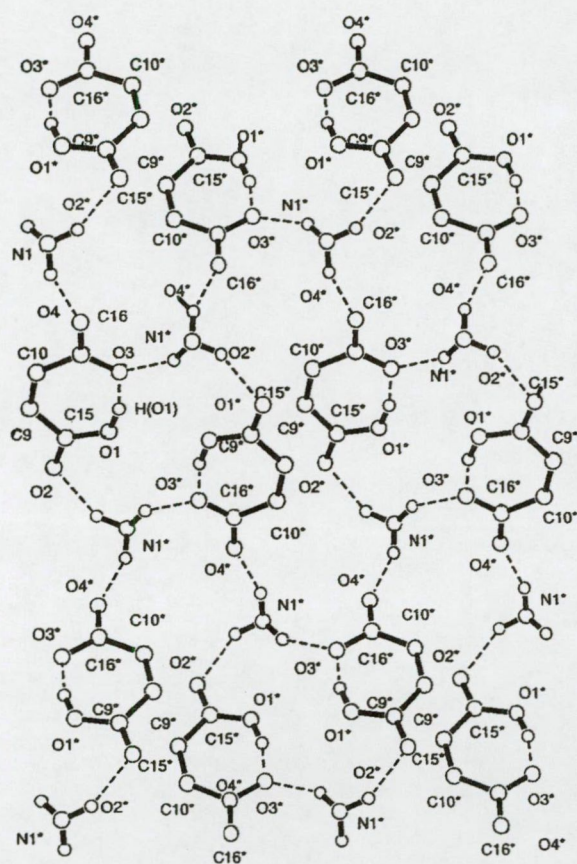
A konglomerátum-képződés további bizonyítékaul szolgált az is, hogy a borostyánkősavas só után az itakonsavas savanyú sónak is megoldottuk az indukált kristályosítással történő resolválását.

Szerkezetmeghatározásra alkalmas jó minőségű egykristályt sajnos csak a ftálsavas és malonsavas molekulavegyületből, valamint az optikailag tiszta itakonsavas sóból tudtunk előállítani.

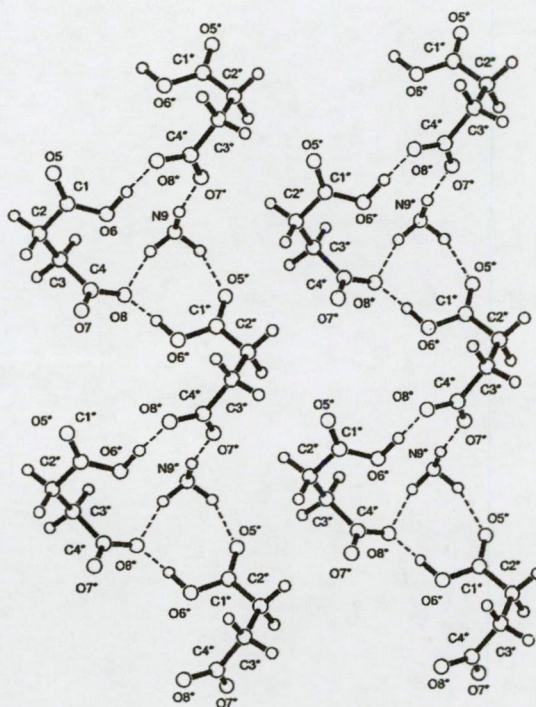
A *racém*- $\alpha$ -fenil-etilammonium-hidrogénftalát (RACPHP) a  $P2_1/a$  monoklin rendszerben kristályosodik ( $a = 8,503(3)$  Å,  $b = 16,748(5)$  Å,  $c = 10,544(3)$  Å,  $\beta = 104,48(2)^\circ$ ;  $Z = 4$ ;  $R = 0,058$ ) míg a *racém*- $\alpha$ -fenil-etilammonium-hidrogenmalonat (RACPHM) a  $P-1$  triklin rendszerben kristályosodik ( $a = 8,768(1)$  Å,  $b = 9,014(1)$  Å,  $c = 7,485(1)$  Å,  $\alpha = 104,31(1)^\circ$ ,  $\beta = 96,95(1)^\circ$ ,  $\gamma = 91,68(1)^\circ$ ;  $Z = 2$ ;  $R = 0,069$ ). Az (*R*)- $\alpha$ -fenil-etilammonium-hidrogénitakonát (OARPHI) ortorombos kristály-rendszerben kristályosodik  $P2_12_12_1$  ( $a = 11,049(5)$  Å,  $b = 18,758(4)$  Å,  $c = 6,317(3)$  Å,  $Z = 4$ ,  $R = 0,0397$ ).

A szintén ebbe a csoportba tartozó (*R*)- $\alpha$ -fenil-etilammonium-hidrogenszukcinát (KACBEV)<sup>103, 104</sup> szerkezetét már kandidátusi dolgozatomban ismertettem. (A részletes krisztallográfiai adatok a mellékelt cikkekben megtalálhatóak, itt most csak a hidrogénhidas szerkezeteket mutatjuk be a 6.1.2.1 ábrán).

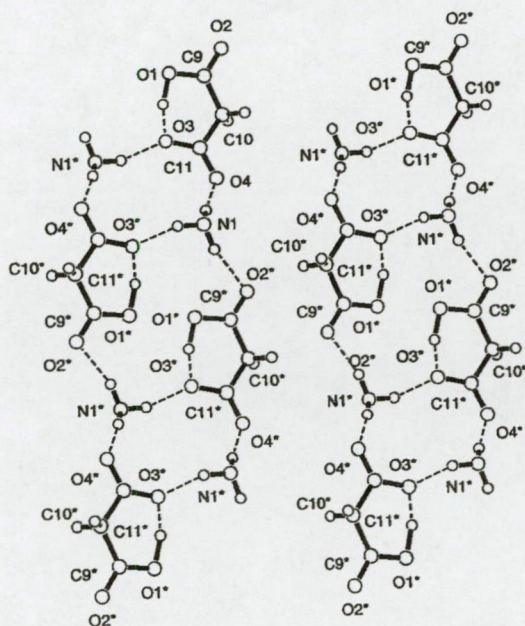




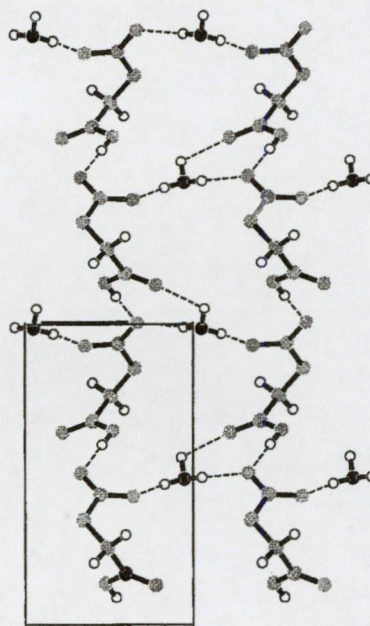
(a)



(b)



(c)



(d)

**6.1.2.1 ábra** A racém- $\alpha$ -fenil-etilammonium-hidrogénftalát (a), a racém- $\alpha$ -fenil-etilammonium-hidrogenmalonát (b), (R)- $\alpha$ -fenil-etilammonium-hidrogen szukcinát (c) és (R)- $\alpha$ -fenil-etilammonium-hidrogénitakonát (d) hidrogénkötéseinek ábrája



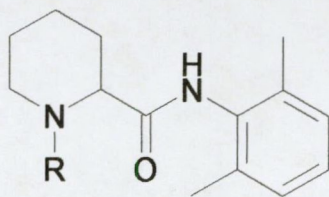
A hidrogénhidás szerkezetek összehasonlító leírására bevezetett Etter féle gráf elmélet szerint: RACPHP  $[S(7)C_2^2(9)R_4^4(18)R_8^8(30)C_4^4(12)]$ , RACPHM  $[S(6)C_2^2(8)R_4^4(12)R_4^4(16)C]$ , tehát a két molekulavegyület-képző hidrogénhidás rendszere egymáshoz nagyon hasonló, míg az OARPHI hidrogénhidás rendszere  $[N_1 = C(7)C_2^2(6), N_2 = R_3^3(8)R_5^5(22)]$  nagyon hasonló a másik konglomerátum-képző savanyú só, a borostyánkősavaséhoz KACBEV  $[N_1 = C(7)C_2^2(9), N_2 = R_3^3(8)R_3^3(13)]$ , de jelentősen eltér a molekulavegyületet képzőktől.

A szerkezetvizsgálatokból az a következtetés vonható le, hogy akkor lép fel konglomerátum-képződés a vizsgált modellvegyületeknél, ha a dikarbonsavak protonált és nem protonált karboxilcsoportjai egymással hidrogénkötésekkel kapcsolt láncot alkotnak. Racém molekulavegyület azon esetekben képződik, amikor a két karboxilcsoport között lehetőség van intramolekuláris hidrogénhidak kialakulására.

A vizsgált vegyületcsoporton belül még az is megállapítható, hogy akkor van lehetőség konglomerátum-képződésre, amikor a két karboxilcsoportot egy  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  lánc választja el egymástól. Amennyiben a lánc hosszabb vagy rövidebb, illetve a két szénatom között kettőskötés van, molekulavegyület képződik, ami arra utal, hogy jelen esetben a két karboxilcsoport közötti távolság a döntő tényező a konglomerátum-képződés szempontjából.

## 6.2 Konglomerátum- illetve molekulavegyület-képződés az *N*-alkil-pipekolinsav-xilididek körében<sup>S19</sup>

Az *N*-alkil-pipekolinsav-xilididek (6-1 – 6-5) körében is vizsgáltuk a konglomerátum- illetve molekulavegyület-képződés kérdését.



6-1 R = H, 6-2 R = metil, 6-3 R = etil, 6-4 R = *n*-propil, 6-5 R = butil

A 6-2 vegyület a Mepivacaine, a 6-5 Bupivacaine néven forgalmazott gyógyszerhatóanyag. Elkészítettük az öt analóg *N*-alkil-2,6-pipecoloxilididet és termoanalitikai módszerekkel tanulmányoztuk őket. DSC mérések segítségével megállapítottuk az enantiomerek olvadási tulajdonságait ( 6.2.1 táblázat).



**6.2.1 táblázat** Az *N*-alkil-2,6-pipekoloxilididek termikus adatai

Minta		Mért olvadáshő (kJ/mol)	Mért olvadáspont (°C)	Konglomerátumra számított olvadáspont (°C)
6-1	opt. tiszta	24,19	130	-
	racém	23,13	112	95
6-2	opt. tiszta	17,77	153	-
	racém	16,94	150	101
6-3	opt. tiszta	19,90	135	-
	racém	18,10	132	92
6-4	opt. tiszta	44,50	141	-
	racém	23,80	118	104
6-5	opt. tiszta	26,25	140	-
	racém	19,35	103	102

A mért és számított adatokból nyilvánvaló, hogy a vizsgált öt vegyület közül négy racématképző. A racém molekulavegyületek esetén a Schröder van Laar egyenlettel (**2.1 egyenlet**) a racém összetételre számított olvadáspont lényegesen eltért a racémát esetén mért értéktől. Egyezés csak a **6-5** esetén volt, ami konglomerátum-képződést jelez, így csak itt van lehetőség az indukált kristályosítással történő reszolváásra.

Úgy tűnik, hogy az alkil lánc hossza befolyásolja a konglomerátum- illetve molekulavegyület-képződést. Rövidebb alkil lánc esetén van csak lehetőség a szorosabb illeszkedést biztosító molekulavegyület-képződésre, míg az analóg sorozat leghosszabb, *n*-butil láncot tartalmazó tagja már konglomerátum.

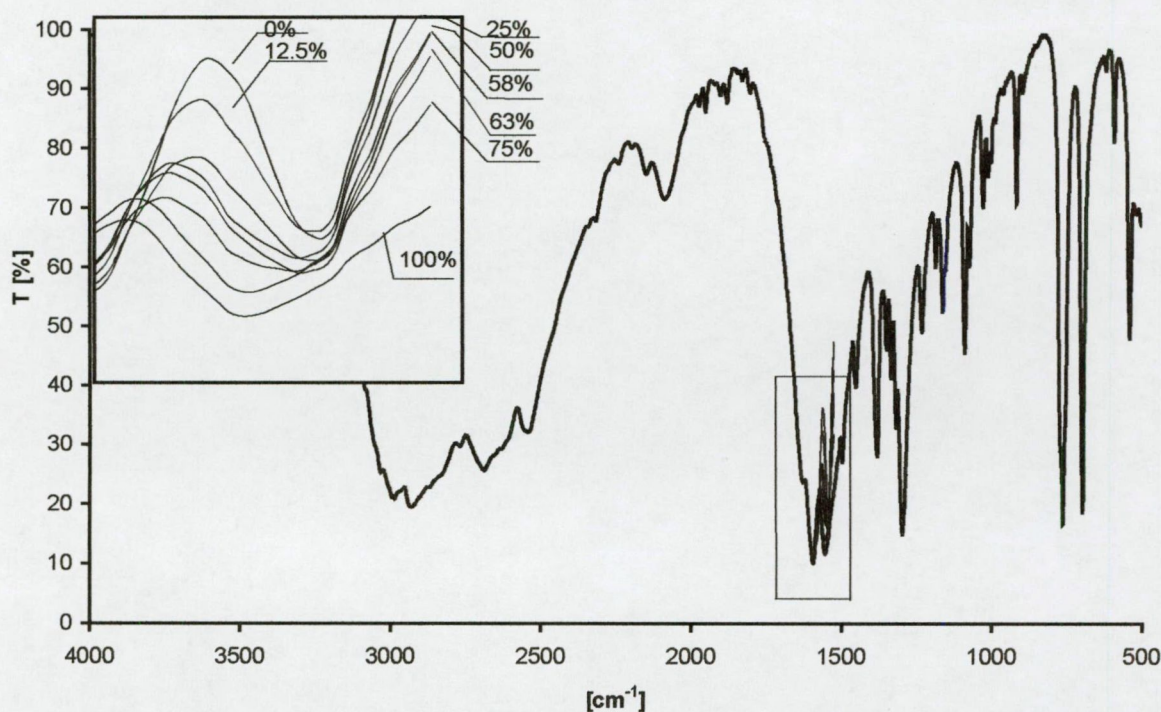
### 6.3 Eutektikus pont meghatározása IR felvételek segítségével

Enantiomerkeverékek esetén az eutektikus pont ismeretének számos esetben (pl. enantiomer dúsításnál) fontos szerepe van. Az eutektikus pontot legtöbbször olvadási fázisdiagramok vagy oldhatósági háromszögdiagramok kimérésével lehet megállapítani. Sokszor a gyors és kis anyagigényű termikus módszer a hőbomlás miatt nem alkalmazható, az oldhatósági háromszögdiagram kimérése pedig rendkívül munka- és anyagigényes. Ezért vizsgáltuk, hogy lehetséges-e az eutektikus pont meghatározása a szilárd fázisban meglévő gyenge kölcsönhatásokat szintén érzékelő IR spektrumok tanulmányozásával. Ezért felvettük



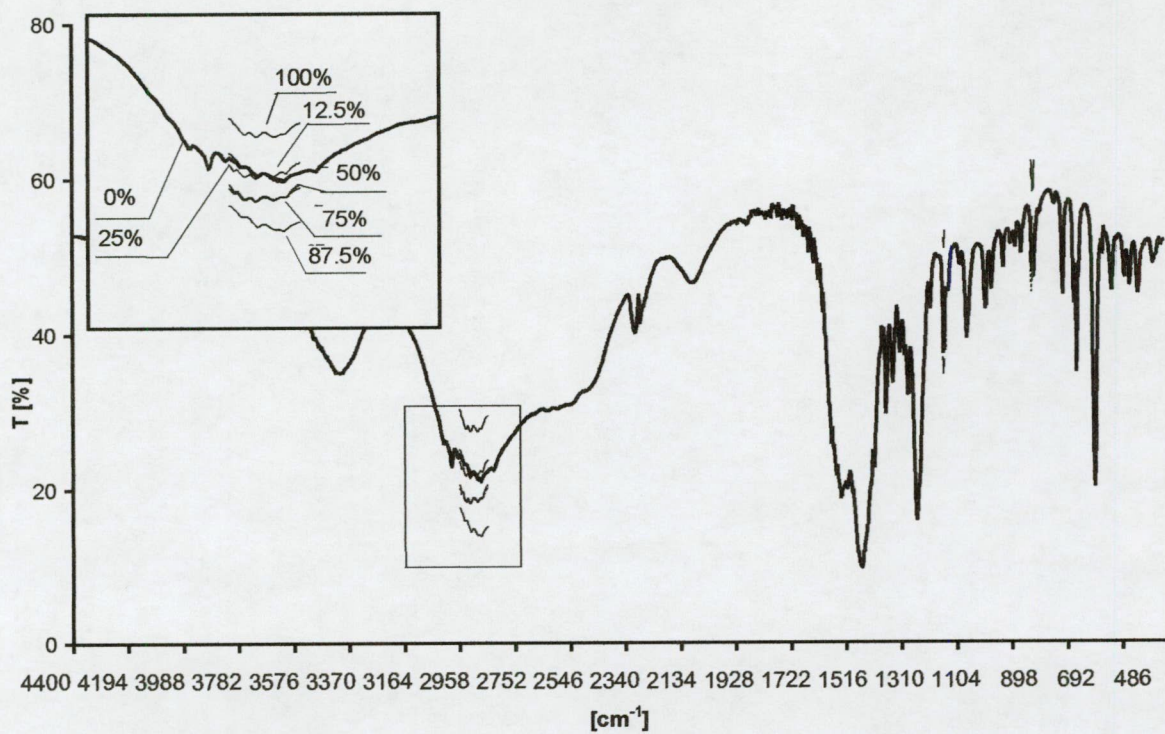
az IR spektrumát különböző enantiomer összetételű  $\alpha$ -fenil-etilammóniumoxalát, és -malonát sóknak (6.3.1 és 6.3.2 ábra), majd elemeztük ezeket.

A kiindulási enantiomer összetételének függvényében ábrázolt hullámszámok eltolódást mutatnak 920, 1540, 2900, 1200  $\text{cm}^{-1}$  körüli értéken, ahol a C-H, C-N rezgések vannak (6.3.3. és 6.3.4 ábra). A kiindulási enantiomerösszetétel függvényében ábrázolt frekvenciagörbe inflexiós pontjához rendelhető enantiomerösszetétel jól közelíti az oldhatósági háromszög diagramon megfigyelhető eutektikus összetételt. Ezek alapján a vizsgált esetekben csak az IR felvételekből is megállapítható az eutektikus pont helye. Az IR spektrumokkal történő eutektikus pont meghatározás mindezidáig nem ismert az irodalomból. További vizsgálatokat igényel annak eldöntése, hogy a módszer mennyire általánosan alkalmazható. Az eutektikus összetétel ily módon történő meghatározásának előnye lehet, hogy gyors és anyagigénye minimális.



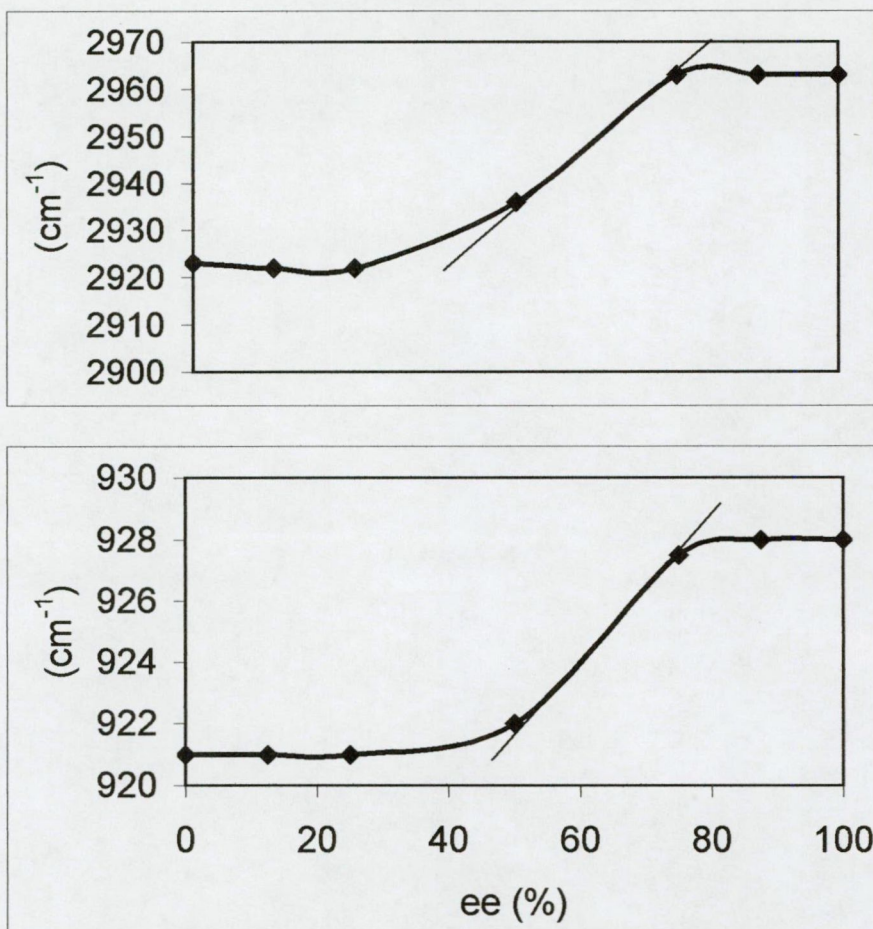
**6.3.1 ábra** *Különböző enantiomer összetételű  $\alpha$ -fenil-etilammónium-malonát sók infravörös spektrumai*



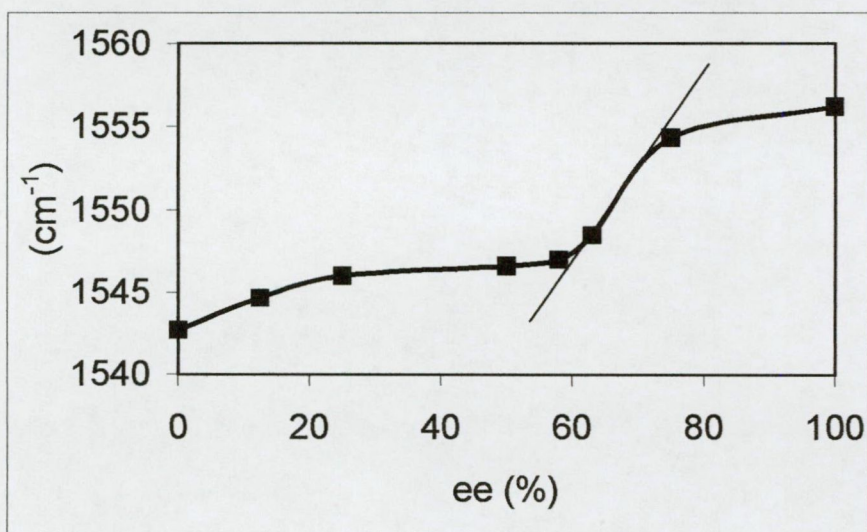


**6.3.2 ábra** *Különböző enantiomer összetételű  $\alpha$ -fenil-etilammónium-oxalát sók infravörös spektrumai*





**6.3.3 ábra** Az enantiomertisztaság függvényében felvett eltolódások  $\alpha$ -fenil-etilammónium-malonát enantiomer keverékek esetében



**6.3.4 ábra** Az enantiomertisztaság függvényében felvett eltolódások  $\alpha$ -fenil-etilammónium-malonát enantiomerkeverékek esetében



## Összefoglalás

Szerkesztettem és jelentős részben írtam a diasztereomer sóképzéses resolválások területének első átfogó kézikönyvét.

Kimutattam, hogy már ismert resolválások analógiájára a resolválóagens kiválasztható. Az analógiák keresésének megkönnyítése céljából közel 3600 resolválás legfontosabb adatait összefoglaló adatbázist hoztam létre, amely segítségével az analógiák gyorsan kereshetők. Amennyiben az adatbázisban nem található megfelelő analógia, célszerű az alkalmazott resolválóágenseket és az oldószereket felhasználásuk statisztikai gyakoriságának sorrendjében kipróbálni.

Az ellentétes abszolút konfigurációjú, hasonló szerkezetű ellenionnal való kapcsolódási hajlam a diasztereomer sók körében a heterokirális elrendeződésre való törekvés jele. A jelenséget „kváziracemát” képződésnek neveztük, és úgy véljük, hogy evvel megtaláltuk a diasztereomer sóképzéses resolválás egyik jelentős tényezőjét.

Mivel a diasztereomer sóképzéses resolválások mechanizmusának jobb megértését nem várhatjuk pusztán a tiszta diasztereomer sók tanulmányozásától, ezért felülvizsgáltunk számos resolválást a resolválás során keletkező fázisok termoanalitikai és röntgen-pordiffrakciós elemzésével. Ezek alapján feltételezhető, hogy a resolválási folyamatok kimenetelét szupramolekuláris szerkezetek kialakulása befolyásolja. A resolválás során feltehetően sohasem a tökéletes resolválóágenssel dolgozunk, ezért a molekulák úgy javítják az illeszkedést, hogy a jelenlévő három molekulából (a racemát két enantiomerje és a resolválóagens) felépülő struktúrákat hoznak létre, ami egy új képződmény és nem a két tiszta diasztereomer só keveréke. Ez a magyarázata annak, hogy a resolválás során a kikristályosodott fázis legtöbbször nem az egyik tiszta diasztereomert tartalmazza egymagában. Ilyenkor a két diasztereomer frakció nem egymással szennyezett, hanem egy az adott körülményekhez legjobban illeszkedő szupramolekuláris képződmény.

Új resolválási módszereket dolgoztunk ki, folyadék-folyadék fázisátmenettel, valamint bevezettük az oldásközvetítő oldószer alkalmazását a két folyadékfázisban végrehajtott resolválásokhoz. „One-pot” resolválást dolgoztunk ki, szilárd fázisban lejátszódó resolválást követő szublimációs fázis-elválasztással. A resolválás végrehajtható szintén oldószer nélkül a racemát olvadékában, vagy szuperkritikus állapotú fluidummal végzett extrakcióval is.



Az (*N*-alkil)-pipekolin-savanilidek **BS**-sel és **DBBS**-sel történő frakcionált kristályosítási eljárása során kivált diasztereomerek fiziko-kémiai vizsgálata során felfigyeltünk arra, hogy 13-ból 8 esetben nem valódi diasztereomer sóképzésen, hanem komplexképzésen keresztül megy végbe a resolválás. Ezek alapján feltételeztük, hogy e két sav minden további átalakítás nélkül alkalmas lehet bázikus csoportot nem tartalmazó racémátok komplexképzésén alapuló resolválására is.

Nagyszámú főleg alkohol jellegű racém vegyülettel végzett resolválási kísérlet alapján megállapítottuk, hogy a **DBBS** kitűnő komplexképző resolválóágens. Általánosan alkalmazható módszert dolgoztunk ki a folyamat végrehajtására *n*-hexán mint közvetítő oldószer használatával. A nagyszámú kísérlet alapján megállapítottuk a vendégmolekulákkal szembeni követelményeket.

Megállapítottuk, hogy a sztereoszelektív komplexképződés nemcsak racémátok elválasztására alkalmazható, de *cis*-*transz* izomerek elválasztására is.

Egykristály-röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálattal kilenc alkohol- **DBBS** komplex szerkezetét határoztuk meg.

Megállapítottuk, hogy a **DBBS** legalább három egymástól lényegesen eltérő típusú komplexképzésre képes.

- Királis alkoholokkal és vízzel 1:1 arányú komplexet képez, melyek közül mindig a vízzel képzett a leggyengébb.
- Akirális alkoholokból kettő kötődik meg egy **DBBS** molekulával.
- Fenolok esetén egy fenol molekula képez komplexet két **DBBS**-sel.

Megkíséreltük a komplexképzéses resolválást a **DBBS**-től csak két metilcsoportban különböző **DPTBS**-sel is. A kis szerkezeti különbség ellenére két savnak jelentősen eltérő komplexképző tulajdonsága van. A **DPTBS** kevésbé erős kötést tud létrehozni, ami a kisebb hatékonyságú resolválásban is megmutatkozik.

Elemeztük az enantiomerek királis segédanyag nélkül történő dúsításának lehetőségeit. Új módszert dolgoztunk ki molekulavegyület-képző enantiomerkeverékek akirális ágens nélküli dúsítására, az optikailag tiszta és a *racém* forma sűrűségkülönbségére alapozva. Szintén új módszer az enantiomerkeverékek dúsítása részleges sóképzést követő desztilláció alkalmazásával.

A **FEA** akirális dikarbonsavakkal képzett savanyú sóit vizsgáltuk annak érdekében, hogy közelebb kerüljünk a konglomerátum- illetve molekulavegyület-képződés alapjainak megértéséhez.



Vizsgáltuk a konglomerátum- illetve molekulavegyület-képződés okait az *N*-alkil-pipekolinsav-xilididek körében is. Az alkil lánc hossza befolyásolja a konglomerátum- illetve molekulavegyület-képződést.

Enantiomerkeverékek IR spektrumának tanulmányozásával megállapítottuk, hogy egyes esetekben a csúcsok enantiomer összetételtől függő eltolódása alapján lehetséges az eutektikus pont gyors meghatározása.



## Irodalomjegyzék

*A dolgozat tárgyát képező közleményeket S előtaggal jelöltem (S1-S43), a régebbi saját közleményeket SR előtaggal jelöltem (SR44-SR59)*

- S1 Kozma D. (szerk.): Handbook of Optical Resolution via Diastereomeric Salt Formation  
CRC Press, Boca Raton, 2001.
- a) Ács M., Fogassy E., Kassai Cs., Kozma D., Nógrádi M.: Handbook of Optical Resolution via Diastereomeric Salt Formation, 1-194 old.
- b) Kozma D., Kassai Cs.: Resolutions Ordered According to the Resolving Agent, 195-578 old.
- c) Kassai Cs., Kozma D.: Commercially Produced Resolving Agents and Optically Active Industrial Products That May Be Eligible as Resolving Agents, 579-624 old.
- S2 Faigl F., Kozma D.: Optical Resolution via Complex Formation with *O,O'*-Dibenzoyltartaric Acid, in Enantiomer Separation: Fundamentals and Methods (Ed.: F. Toda), Chapter 9, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2004, pp.
- S3 Kozma D., Böcskei Zs., Simon K., Fogassy E.:  
Racemic Compound Formation-Conglomerate Formation. Part 1. Structural and Thermoanalytical study of hydrogen-malonate, hydrogen-phthalate and hydrogen-succinate of  $\alpha$ -phenyl-ethyl-amine  
J. Chem. Soc. Perkin 2, 1883 (1994)
- S4 Kozma D., Böcskei Zs., Ács M., Simon K., Fogassy E.:  
Structural Study of Conglomerate Formation-Racemic Compound Formation among  $\alpha$ -phenyl-ethyl-ammonium salts  
Proceedings of 3rd Int. Symp. on Molecular Chirality, 143-146 (1994)
- S5 Böcskei Zs., Kozma D., Simon K., Fogassy E.:  
Racemic Compound Formation-Conglomerate Formation. Part 2. Comparison of the Optically Active and Racemic Form of  $\alpha$ -phenylethylammonium oxalate  
J.Chem.Research.(S), 160-161 (1995)  
J. Chem. Research.(M), 1001-1021 (1995)
- S6 Kozma D., Kassai Cs., Fogassy E.:  
Enantiomeric Enrichment by the Use of Density Differences between Racemic Compounds and Optically Active Enantiomers  
Tetrahedron Letters, 36,3245(1995)
- S7 Fogassy E., Kozma D.:  
Formation of Quasi-racemic Diastereoisomeric Salts as a Structural Cause for Efficient Optical Resolutions  
Tetrahedron Letters, 36, 5069 (1995)



- S8 Ács M., Kozma D., Fogassy E.:  
Enantiomer Separation via Diastereoisomeric Salt Formation by Liquid-Liquid Phase Transition  
ACH Models in Chemistry, 132, 475 (1995)
- S9 Kozma D., Madarász Z., Ács M., Fogassy E.:  
A new Method for Enantiomeric Enrichment: Distillation to Separate the Free and Complexed Enantiomers After Partial Salt Formation  
Chirality, 7, 381 (1995)
- S10 Nemák K., Ács M., Jászay Zs., Kozma D., Fogassy E.:  
Study of the Diastereoisomers Formed between (*N*-alkyl)-pipecolic acid-anilides and 2*R*,3*R*-tartaric acid or *O*,*O'*-dibenzoyl-2*R*,3*R*-tartaric acid. Do the Tartaric Acids Form Molecular Complexes, instead of Salts During Optical Resolutions?  
Tetrahedron, 52, 1637 (1996)
- S11 Kozma D., Böcskei Zs., Kassai Cs., Simon K., Fogassy E.:  
Optical Resolution of Racemic Alcohols by Diastereoisomeric Complex Formation with *O*,*O'*-Dibenzoyl-2*R*,3*R*-Tartaric Acid, the Crystal Structure of the (-)-1*R*,2*S*,5*R*-Menthol.*O*,*O'*-Dibenzoyl-2*R*,3*R*-Tartaric Acid Complex.  
J. Chem. Soc. Chem. Comm., 753 (1996)
- S12 Kozma D.:  
New Trends in Optical Resolution and Enantiomer Separation  
Proceedings of the 2nd Seminar on R&D in the Pharmaceutical Industry of Hungary and Korea, 67-76 (1996)
- S13 Kozma D., Fogassy E.:  
Study of the Mechanism of Optical Resolutions via Diastereoisomeric Salt Formation  
Part 3. Two consecutive 1:*x* Double Salt Formations during an Optical Resolution via Diastereoisomeric Salt Formation  
Mol. Cryst. Liq. Cryst., 276, 25 (1996)
- S14 Fogassy E., Kozma D.:  
Non-conventional Resolving Agents for Optical Resolutions  
Mol. Cryst. Liq. Cryst., 276, 37 (1996)
- S15 Kassai Cs., Keszei S., Székely E., Kozma D., Simándi B., Fogassy E.:  
Racém alkoholok reszolválása szuperkritikus extrakcióval  
Olaj-Szappan Kozmetika, 49, 52 (2000)
- S16 Kozma D., Tomor K., Novák Cs., Pokol Gy., Fogassy E.:  
Study of the Mechanism of Optical Resolutions via Diastereoisomeric Salt Formation  
Part 2. Solid Solution Formation during the Resolution of Racemic Malic Acid by  $\alpha$ -phenylethylamine  
J. Therm. Anal., 46, 1613 (1996)

- S17 Kozma D., Novák Cs., Pokol Gy., Fogassy E.:  
Study of the mechanism of optical resolutions via Diastereoisomeric salt formation  
Part 5. Thermoanalytical Investigation of the Optical Resolution of the *N*-methylamphetamine by tartaric acid  
*J. Therm. Anal.*, 47, 727 (1996)
- S18 Böcskei Zs., Kassai Cs., Simon K., Fogassy E., Kozma D.:  
Racemic compound formation-conglomerate formation. Part 3. Investigation of the acidic salts of  $\alpha$ -phenylethylamine by achiral dicarboxylic acids. Optical resolution by preferential crystallization and a Structural study of *R*- $\alpha$ -phenylethylammonium hydrogen itaconate  
*J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.*, 1511 (1996)
- S19 Nemák K., Ács M., Kozma D., Fogassy E.:  
Racemic Compound formation-Conglomerate formation.  
Part 4. Optical resolution and determination of the melting phase diagrams of 2',6'-pipecoloxylidide and four 1-alkyl-2',6'-pipecoloxylidides  
*J. Therm. Anal.*, 48, 691 (1997)
- S20 Kozma D., Fogassy E.:  
Preparativ Methods for Enantiomeric Enricment of Non-racemic mixtures  
*Enantiomer*, 2, 51 (1997)
- S21 Kozma D., Egri G., Fogassy E.:  
Optical resolution of 2-(3-chloro-phenyl)-3,4a,5,6,7,7a-hexahydro-cyclopentapyrimidin-4-one with *O,O'*-dibenzoyl-2*R*,3*R*-tartaric acid in water-chloroform two phase solvent system  
*Synt. Commun.*, 29, 2265 (1999)
- S22 Kozma D., Madarász Z., Kassai Cs., Fogassy E.:  
Optical Resolution of *N*-methylamphetamine via diastereoisomeric salt formation with 2*R*,3*R*-*O,O'*-*di-p*-toluoyltartaric acid  
*Chirality*, 11, 373 (1999)
- S23 Kozma, D., Fogassy E.:  
Optical Resolution in Two Immiscible Solvents in the Presence of an Intermediate Solvent. Optical Resolution of *N*-methyl-amphetamine by *O,O'*-Dibenzoyl-*R,R*-tartaric acid in dichloroethane-water-methanol Solvent System  
*Synt.Comm.*, 29, 4315 (1999)
- S24 Kozma D., Sztatisz J., Tomor K., Pokol Gy., Fogassy E.:  
Study of the mechanism of optical resolutions via Diastereoisomeric salt formation  
Part 6. Thermoanalytical Investigation of the Optical Resolution of racemic mandelic acid by *S*-(+)-2-benzylamino-butanol in different solvents  
*J. Therm. Anal. Cal.*, 60, 409 (2000)



- S25 Kozma D., Novák Cs., Tomor K., Pokol Gy., Fogassy E.:  
Study of the Mechanism of Optical Resolutions via Diastereoisomeric Salt Formation  
Part 7. Role of the Solvents in the Optical Resolution of  $\alpha$ -Phenylethylamine by  
2*R*,3*R*-Tartaric Acid  
J. Therm. Anal. Cal., 61,45 (2000)
- S26 Illés R., Kassai Cs., Pokol Gy., Madarász J., Fogassy E., Kozma D.:  
Thermoanalytical Study of by *O,O'*-Dibenzoyl-*R,R*-tartaric acid Supramolecular  
Compounds Part 1. Investigation of Compounds with Water, Achiral Alcohols and  
Phenols  
J. Therm. Anal. Cal., 61, 745 (2000)
- S27 Kassai Cs., Juvancz Z., Bálint J., Fogassy E., Kozma D.:  
Optical Resolution of Racemic Alcohols via Diastereoisomeric Supramolecular  
Compound Formation with *O,O'*-Dibenzoyl-*R,R*-tartaric acid  
Tetrahedron, 56, 8355 (2000)
- S28 Kassai Cs., Illés R., Pokol Gy., Sztatisz J., Fogassy E., Kozma D.:  
Thermoanalytical Study of by *O,O'*-Dibenzoyl-*R,R*-tartaric acid Supramolecular  
Compounds Part 2. Investigation of the resolution of racemic alcohols  
J. Therm. Anal. Cal., 62, 647 (2000)
- S29 Kozma D., Simon H., Kassai Cs., Madarász Z., Fogassy E.:  
Investigation of the physico-chemical background of the enantiomeric enrichment  
on the example of  $\alpha$ -phenylethylamine with achiral dicarboxylic acids  
Chirality, 13, 29 (2001)
- S30 Kassai Cs., Bálint J., Juvancz Z., Fogassy E., Kozma D.:  
Isomer and Enantiomer Separation of 2-and 4-alkyl-cyclohexanols by Stereoselective  
Complex Formation with *O,O'*-dibenzoyl-(2*R*,3*R*)-tartaric acid  
Synt.Comm., 31, 1715 (2001)
- S31 Kozma D., Fogassy E.:  
Solvent-Free Optical Resolution of *N*-methylamphetamine by Distillation After  
Partial Diastereoisomeric Salt Formation  
Chirality, 13, 428 (2001)
- S32 Simon H., Kasai Cs., Madarász Z., Fogassy E., Kozma D.:  
Enantiomerkeverékek királis ágens nélkül történő enantiomerdúsításának vizsgálata  
Magy. Kém. Foly., 107, 507 (2001)
- S33 Illés R., Kassai Cs., Pokol Gy., Fogassy E., Kozma D.:  
Thermoanalytical Study of *O,O'*-dibenzoyl-(2*R*,3*R*)-tartaric acid Part III. SMC-s  
compound formation with Chiral Secondary Alcohols  
J. Therm. Anal. Cal., 68, 679 (2002)
- S34 Kozma D., Simon H., Pokol Gy., Fogassy E.:  
Enantiomeric Enrichment of Partially Resolved *N*-methyl-amphetamine  
J. Therm. Anal. Cal., 69, 409 (2002)

- S35 Kassai Cs., Bálint J., Juvanz Z., Fogassy E., Kozma D.:  
Királis alkoholok *O,O'-(2R,3R)*-dibenzoil-borkősavval képzett diasztereomer molekulakomplexen keresztül  
2002-ben Közlésre elfogadva a Magy. Kém. Foly.-ba (újra benyújtva 2005-ben)
- S36 Simon H., Marthi K., Pokol Gy., Fogassy E., Kozma D.:  
*O,O'-Di-para-toluoyl-(2R,3R)*-tartaric acid as supramolecular resolving agent  
J. Therm. Anal. Cal., 74, 155 (2003)
- S37 Simon H., Vincze Z., Marthi K., Lévai G., Pokol Gy., Fogassy E., Kozma D.:  
Thermoanalytical Study of *O,O'*-Dibenzoil-(2R,3R)-tartaric acid supramolecular compounds Part IV. SMC Formation in Melt  
J. Therm. Anal. Cal., 75, 787 (2004)
- S38 Kovári Z., Böcskei Zs., Kassai Cs., Fogassy E., Kozma D.:  
Investigation of the Structural Background of Stereo- and Enantioselectivity of *O,O'*-dibenzoil-(2R,3R)-tartaric acid-alcohol Supramolecular Compound Formation  
Chirality, 16, 23 (2004)
- S39 Kassai Cs., Fogassy E., Kozma D.:  
One Pot resolution of *trans*-2-iodo-cyclohexanol with *O,O'*-Dibenzoil-(2R,3R)-tartaric acid in solid phase  
Synth. Comm. közlésre benyújtva
- S40 Kozma D., Fogassy E., Kassai Cs.:  
Eljárás enantiomerkeverékek enantiomer tartalmának növelésére  
216538 magyar találmányi leírás (1995)
- S41 Kozma D., Fogassy E., Kassai Cs.:  
Eljárás racém alkoholok enantiomer összetételének megbontására *O,O'*-dibenzoil-borkősavval képzett komplexen keresztül  
216617 magyar találmányi leírás (1995)
- S42 Fogassy E., Kozma D., Simon H.:  
Eljárás (-)-mentol elválasztására  
00458/03 alapszámú magyar találmányi bejelentés (2003)
- S43 Székely E., Simándi B., Molnár P., Bálint J., Kmecz I., Fogassy E., Kozma D., Kassai Cs.:  
Separation of Alcohol Enantiomers via Complex Formation Followed by Supercritical Fluid Extraction  
Online Proceedings of 4th International Symposium on High Pressure Process Technology and Chemical Engineering, 959-965, 2002, Velence



- SR44 Kozma D., Larsen, S., Ács M.:  
Structure of (*R*)-1-Phenylethyl-Succinic Acid  
Acta Cryst. C48, 2182 (1992)
- SR45 Kozma D., Pokol Gy., Ács M.:  
Calculation of the Efficiency of Optical Resolutions on the Basis of the Binary  
Phase Diagram for the Diastereomeric Salts  
J.Chem.Soc. Perkin Trans. 2, 435 (1992)
- SR46 Larsen, S., de Diego, H. L., Kozma D.:  
Optical Resolution through Diastereomeric Salt Formation, the Crystal Structures  
of Chinconine (*R*)-Mandelat and (*S*)-mandelate at low temperature  
Acta Cryst. B49, 310 (1993)
- SR47 Larsen, S., Kozma D., Ács M.:  
Diastereomeric Salts of Mandelic Acid with 2-amino-2-phenylethanol and 1-  
phenyl-2-aminoethanol. Salts with very Unusual Features  
Acta Cryst., A49 S179 (1993)
- SR48 Larsen, S., Kozma D., Ács M.:  
The Crystal Structure at 110K of (*R*)-Phenylethyl-ammonium Hydrogen Maleate -  
Water (1/0.25). A Salt with an Asymmetric Very Short Hydrogen Bond  
Acta. Chem. Scand., 48, 32 (1994)
- SR49 Larsen, S., Kozma D., Ács M.:  
The Role of Solvates in Optical Resolution. A Study of the Diastereomeric Salts  
Formed from Enantiomeric 2-Amino-2-Phenyl-ethanol and *R*-Mandelic acid,  
Crystal Structures and Physico-Chemical Properties  
J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2. 1091 (1994)
- SR50 Madarász J., Kozma D., Pokol Gy., Ács M., Fogassy E.:  
Merit of Estimation from DSC Measurements for the Efficiency of Optical  
Resolutions  
J. Therm. Anal. 42, 877 (1994)
- SR51 Kozma D., Madarász Z., Ács M., Fogassy E.:  
Study of Mechanism of an Optical Resolutions via Diastereoisomeric Salt  
Formation by Pope-Peachy Method  
Tetrahedron Asymmetry, 5, 193 (1994)
- SR52 Kozma D., Ács M., Fogassy E.:  
Some Rules Concerning Optical Resolutions. Predictions of which  
Diastereoisomeric Salt will Precipitate During an Optical Resolution via  
Diastereoisomeric Salt Formation  
Tetrahedron 50, 6907 (1994)
- SR53 Kozma D., Nyéki Á., Ács M., Fogassy E.:  
Optical Resolution of Mandelic Acid by Chinconine in Different Solvents  
Tetrahedron Asymmetry 5, 315 (1994)

- SR54 Kozma D., Poszavác L., Ács M., Pokol Gy., Fogassy E.:  
Physico-Chemical Investigation of the Optical Resolution of 1-Phenyl-ethyl-amine  
by (*R*)-1-Phenylethyl-Succinic Acid  
J. Therm. Anal., 44, 339 (1995)
- SR55 Nemák K., Kozma D., Fogassy E.:  
Study of the Mechanism of Optical Resolutions via Diastereoisomeric Salt  
Formation  
Part 4. The Role of the Crystallization Temperature in Optical Resolution of  
Pipelicolic Acid Xylidides  
Mol. Cryst. Liq. Cryst., 276, 31 (1996)
- SR56 Fogassy E., Gál S., Kozma D., Pokol Gy., Ács M.:  
Eljárás enantiomerek elválasztására alkalmas resolváló ágens kiválasztására  
207697 számú magyar találmányi leírás (1991)
- SR57 Fogassy E., Kozma D., Ács M., Madarász Z.:  
Eljárás optikailag tiszta enantiomerek keverékekből való elválasztására  
desztillációval  
212731 magyar találmányi leírás (1992)
- SR58 Fogassy E., Kozma D., Ács M., Madarász Z.:  
Eljárás racém-metamfetamin bázis resolválására  
212667 magyar találmányi leírás (1992)
- SR59 Ács M., Fogassy E., Kozma D., Nyéki Á.:  
Eljárás alfa-fenil-etil-amin borostyánkősav savanyú sójának indukált  
kristályosítással történő resolválására  
2365/92 alapszámú magyar találmányi bejelentés



- <sup>1</sup> L. Pasteur, C.R.Acad.Sci., 37, 162 (1853)
- <sup>2</sup> L. Pasteur, Ann.Chim., 38, 437 (1853)
- <sup>3</sup> P. Newman, Optical Resolution Procedures for Chemical Compounds Vol. 1-3. Optical Resolutions Information Center New York (1978-83)
- <sup>4</sup> E. Fogassy, A. Lopata, F. Faigl, F. Darvas, M. Ács, L. Tőke, Tetrahedron Lett., 21, 647 (1980)
- <sup>5</sup> J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions Wiley and Sons, New York (1981)
- <sup>6</sup> B. F. Tullar, W. Wetterau, S. Archer, J. Am. Chem. Soc., 70, 3959 (1948)
- <sup>7</sup> M. Saucier, J-P. Davis, Y. Lambert, I. Monkovic, J. Med. Chem., 20, 676 (1977)
- <sup>8</sup> H. R. Burjorjee, Kamakshi, B. K. Menon, D. H. Peacock, Proc. Ind. Acad. Sci., Sect. 1A, 407 (1934)
- <sup>9</sup> K. Pettersson, Arkiv Kemi, 7, 279 (1954)
- <sup>10</sup> T. Gizur, I. Péteri, K. Harsányi, E. Fogassy, Tetrahedron Asymmetry, 7, 1589 (1996)
- <sup>11</sup> R. Adams, N. K. Sundholm, J. Am. Chem. Soc., 70, 2667 (1948)
- <sup>12</sup> H. E. Zimmerman, S. S. Hixson, E. F. McBrideg, J. Am. Chem. Soc., 92, 2000 (1970)
- <sup>13</sup> A. E. Weber, Ph.D dolgozat, Washingtoni Egyetem (1974)
- <sup>14</sup> A. Collet, J. Jacques, Bull. Soc. Chim. France, 3857 (1972)
- <sup>15</sup> A. Collet, Bull. Soc. Chim. France, 215 (1975)
- <sup>16</sup> A. Fredga, M. Andersson, Arkiv Kemi, 25, 223 (1966)
- <sup>17</sup> A. Fredga, M. Andersson, Arkiv Kemi, 21, 555 (1964)
- <sup>18</sup> A. Fredga, R. Backstrom, Arkiv Kemi, 25, 455 (1966)
- <sup>19</sup> A. Fredga, I. Kiriks, C. Lundstrom, Arkiv Kemi, 25, 249 (1966)
- <sup>20</sup> A. Fredga, I. Avalaht, Arkiv Kemi, 24, 425 (1965)
- <sup>21</sup> M. Andersson, Arkiv Kemi, 26, 335 (1967)

- <sup>22</sup> A. Fredga, K. Olsson, *Arkiv Kemi*, 30, 409 (1969)
- <sup>23</sup> A. Fredga, K. I. Sandstrom, *Arkiv Kemi*, 23, 245 (1965)
- <sup>24</sup> A. Fredga, F. Plénat, *Arkiv Kemi*, 24, 577 (1965)
- <sup>25</sup> A. Fredga, K. Olsson, *Arkiv Kemi*, 30, 409 (1969)
- <sup>26</sup> A. Fredga, K-I. Sandstorm, *Arkiv Kemi*, 23, 245 (1965)
- <sup>27</sup> A. Fredga, A. Kijellqvist, E. Tornqvist, *Arkiv Kemi*, 32, 301 (1970)
- <sup>28</sup> A. Fredga, E. Thimson, K. Rosberg, *Arkiv Kemi*, 32, 369 (1970)
- <sup>29</sup> F. Loiodice, A. Longo, P. Bianco, V. Tortorella, *Tetrahedron: Asymmetry*, 6, 1001 (1995)
- <sup>30</sup> M. Pallavicini, E. Valoti, L. Villa, O. Piccolo, *Tetrahedron: Asymmetry*, 7, 1117 (1996)
- <sup>31</sup> M. Pallavicini, E. Valoti, L. Villa, O. Piccolo, *Tetrahedron: Asymmetry*, 8, 1069 (1997)
- <sup>32</sup> J. D. Albright, H. R. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 2239 (1959)
- <sup>33</sup> 0 029.175 sz. európai találmányi bejelentés (1981)
- <sup>34</sup> C. P. Brock, W. B. Schweizer, J. D. Dunitz, *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 9811 (1991)
- <sup>35</sup> A. Collet, in "Problems and Wonders of Chiral Molecules" Ed. By M. Simonyi, Akadémiai Kiadó, Budapest, p. 91 (1990)
- <sup>36</sup> 193201 sz. magyar találmányi leírás, (1986)
- <sup>37</sup> 193199 sz. magyar találmányi leírás, (1986)
- <sup>38</sup> 195174 sz. magyar találmányi leírás, (1989)
- <sup>39</sup> 202825 sz. magyar találmányi leírás, (1991)
- <sup>40</sup> J. Bálint, G. Egri, V. Kiss, A. Gajáry, Z. Juvancz, E. Fogassy, *Tetrahedron:Asymmetry*, 12, 3435 (2001)
- <sup>41</sup> E. Felder, D. Pitre, S. Boveri, *Helv.Chim.Acta.*, 52, 329 (1969)
- <sup>42</sup> J. Bálint, G. Egri, M. Cugler, J. Schindler, V. Kiss, Z. Juvancz, E. Fogassy, *Tetrahedron:Asymmetry*, 12, 1511 (2001)
- <sup>43</sup> T. Shiraiwa, A. Ohta, H. Miyazaki, Y. Gogun, H. Kurokawa, *Chirality*, 9, 386 (1997)



- <sup>44</sup> S. P. Zingg, E. M. Arnett, A. T. McPhail, A. A. Bothner-By, W. R. Gilkerson, J. Am. Chem. Soc., 110, 1565 (1988)
- <sup>45</sup> A. Gorman, R. O. Gould, A. M. Gray, P. Taylor, M. D. Walkinshaw, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2., 739 (1986)
- <sup>46</sup> F. J. J. Leusen, H. J. Bruins Slot, J. H. Noordik, A. D. van der Haest, H. Wynberg, A. Bruggink, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas., 110, 13 (1991)
- <sup>47</sup> S. Larsen, H. LopezdeDiego, Acta Cryst. Sect. B., B49, 302 (1993)
- <sup>48</sup> M. Ács, E. Novotny-Bregger, K. Simon, G. Argay, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2., 2011 (1992)
- <sup>49</sup> J. Lewkowitsch, Chem. Ber., 16, 1569 (1883)
- <sup>50</sup> A. McKenzie, J. Chem. Soc., 75, 964 (1899)
- <sup>51</sup> H. Lopez de Diego, Ph.D.dolgozat, Koppenhágai Egyetem, (1995)
- <sup>52</sup> I. Schroder, Z. Phys. Chem., 11, 449 (1893)
- <sup>53</sup> J. J. vanLaar, Arch. Nederl., 264 (1903)
- <sup>54</sup> E. Fogassy, M. Ács, F. Faigl, K. Simon, J. Rohonczy, Z. Ecsery, J. Chem. Soc., Perkin Trans.2, 1881 (1986)
- <sup>55</sup> I. Kemeecz, B. Simándi, E. Székely, E. Fogassy, Tetrahedron:Asymmetry, 15, 1841 (2004)
- <sup>56</sup> A. Ault, J. Chem. Ed., 42, 269 (1965)
- <sup>57</sup> A. W. Ingersoll, Org. Synth., Coll. Voll.II 506 (1943)
- <sup>58</sup> B. Kaptein, H. Elsenberg, R. F. P. Grimbergen, Q. B. Boxterman, L. A. Hulshof, K. Pouwer, T. R. Vries, Tetrahedron:Asymmetry, 11, 1343 (2000)
- <sup>59</sup> J. W. Nieuwenhuijzen, R. F. P. Grimbergen, C. Koopman, R. M. Kellog, T. R. Vries, K. Pouwer, E. vanEchten, B. Kaptein, L. A. Hulshof, Q. B. Broxterman, Angew. Chem. Int. Ed., 41, 4281 (2002)
- <sup>60</sup> EP 0 838 448 A1 sz. európai szabadalmi bejelentés (1996)

- <sup>61</sup> T. Vries, H. Wynberg, E. van Echten, J. Koek, W. ten Hoeve, R. M. Kellogg, Q. B. Broxterman, A. Minnaard, B. Kaptein, S. van der Sluis, L. Hulshof, J. Kooistra, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37, 2349 (1998)
- <sup>62</sup> I. Markovits, G. Egri, E. Fogassy, *Chirality*, 14, 674 (2002)
- <sup>63</sup> M. Ács, T. Szili, E. Fogassy, *Tetrahedron Lett.*, 49, 7325 (1991)
- <sup>64</sup> M. Ács, A. Mravik, E. Fogassy, Zs. Böcskei, *Chirality*, 6, 314 (1994)
- <sup>65</sup> E. Shapiro, R. F. Newton, *J. Am. Chem. Soc.*, 65, 777 (1943)
- <sup>66</sup> J. Rábai, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 31, 1631 (1992)
- <sup>67</sup> E. Fogassy, M. Ács, T. Szili, B. Simándi, J. Sawinsky, *Tetrahedron Lett.*, 35, 257 (1994)
- <sup>68</sup> B. Simándi, S. Keszei, E. Fogassy, J. Sawinsky, *J. Org. Chem.*, 62, 4390 (1997)
- <sup>69</sup> M. Ács, E. Fogassy, F. Faigl, *Tetrahedron*, 41, 2470 (1985)
- <sup>70</sup> B. Jiang, X. L. Zhao, *Tetrahedron: Asymmetry*, 15, 1141 (2004)
- <sup>71</sup> F. Toda, K. Tanaka, *Tetrahedron Lett.*, 29, 551 (1988)
- <sup>72</sup> B. Weber, D. Seebach, *Angew. Chem.*, 104, 96 (1992)
- <sup>73</sup> D. Seebach, A. Pichota, A. K. Pinkerton, T. Litz, J. Karjalainen, V. Gramlich, *Org. Letters*, 1, 55 (1999)
- <sup>74</sup> F. Toda, K. Tanaka, *J. Org. Chem.*, 53, 3607 (1988)
- <sup>75</sup> K. Tanaka, S. Honke, Z. Urbanczyk-Lipkowska, F. Toda, *J. Org. Chem.*, 65, 3171 (2000)
- <sup>76</sup> H. Miyamoto, S. Yasaka, R. Takaoka, K. Tanaka, F. Toda, *Enantiomer*, 6, 51 (2001)
- <sup>77</sup> D. Seebach, A. K. Beck, A. Heckel, *Angewandte Chemie Int. Ed. Engl.*, 40, 92 (2001)
- <sup>78</sup> K. Kato, Y. Aoki, M. Sugahara, N. Tohnai, K. Sada, M. Miyata, *Chirality*, 15, 53 (2003)
- <sup>79</sup> F. P. Luduena, *Annu. Rev. Pharmacol.*, 9, 503 (1969)
- <sup>80</sup> B. F. Tullar, *J. Med. Chem.*, 14, 891 (1971)
- <sup>81</sup> H.-J. Schanz, M. A. Linseis, D. G. Gilheany, *Tetrahedron: Asymmetry*, 14, 2763 (2003)
- <sup>82</sup> M. Periasamy, M. N. Reddy, S. Anwar, *Tetrahedron: Asymmetry*, 15, 1809 (2004)



- <sup>83</sup> A. Mravik, Zs. Böcskei, Z. Katona, I. Markovits, Gy. Pokol, D.K. Menyhárd, E. Fogassy, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1983 (1996)
- <sup>84</sup> A. Mravik, Zs. Böcskei, Z. Katona, I. Markovits, E. Fogassy, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 36, 1534 (1996)
- <sup>85</sup> A. Mravik, Zs. Lepp, E. Fogassy, Tetrahedron: Asymmetry 7, 2387 (1996)
- <sup>86</sup> F. Elekes, Z. Kovári, A. Mravik, Zs. Böcskei, E. Fogassy, Tetrahedron: Asymmetry 9, 2895 (1998)
- <sup>87</sup> U. Ryhlewski, B. Warzajtis, Acta Cryst., Sec. B., B57, 415 (2001)
- <sup>88</sup> U. Ryhlewski, B. Warzajtis, Acta Cryst., Sec. B., B58, 265-271 (2002)
- <sup>89</sup> Tripos Inc. Sybyl molecular modelling software Version 6.1. St. Louis, Missouri, 1994
- <sup>90</sup> G. R. Evans, J. A. Henshilwood, J. O'Rourke, Tetrahedron: Asymmetry, 12, 1663 (2001)
- <sup>91</sup> M. Ács, G. Pokol, F. Faigl, E. Fogassy, J. Therm. Anal., 33, 1241 (1988)
- <sup>92</sup> T. Gizur, K. Harsányi, E. Fogassy, J. Pract. Chem., 336, 628 (1994)
- <sup>93</sup> E. Fogassy, M. Ács, G. Tóth, K. Simon, T. Láng, L. Ladányi, L. Párkányi, J. Mol. Struct., 147, 143 (1986)
- <sup>94</sup> H. Kowart, D. P. Hoster, J. Org. Chem., 32, 1867 (1967)
- <sup>95</sup> D. L. Garin, D. J. C. Greco, L. Kelly, J. Org. Chem., 42, 1249 (1977)
- <sup>96</sup> A. Horeau, J. P. Guetté, Tetrahedron, 30, 1293 (1974)
- <sup>97</sup> K. Saigo, S. Ogawa, S. Kikuchi, A. Kasahara, H. Nohira, Bull. Chem. Soc. Jpn., 55, 1568 (1982)
- <sup>98</sup> H. Kiomoto, K. Saigo, Y. Ohashi, M. Hasegawa, Bull. Chem. Soc. Jpn., 62, 2189 (1989)
- <sup>99</sup> H. Kiomoto, K. Saigo, M. Hasegawa, Chem. Lett., 711 (1990)
- <sup>100</sup> A. I. Kitaigorodskii, Organic Chemical Crystallography, Consultants Bureau, New York, 1961
- <sup>101</sup> M. C. Etter, Acc. Chem. Res., 23, 120 (1990)

---

<sup>102</sup> O. Wallach, Liebigs Ann. Chem, 286, 90 (1895)

<sup>103</sup> H. S. H. Yuah, R. C. Stevens, S. Fujita, M. I. Watkins, T. F. Koetzle, R. Bau, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 85, 2889 (1988)

<sup>104</sup> A. McAdam, J. C. Speakman, J. Chem. Soc. (A), 1997 (1971)